

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita
Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksijin b'rita
Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita
Eltrombopag Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita

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

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksija b'rita

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

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita

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

Eltrombopag Viatris 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola)

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, bajda (b'dijametru ta' madwar 6 mm), imnaqqxa b'‘L’ fuq naħa waħda.

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, bajda (b'dijametru ta' madwar 7 mm), imnaqqxa b'‘25’ fuq naħa waħda.

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, kannella (b'dijametru ta' madwar 10 mm), imnaqqxa b'‘50’ fuq naħa waħda.

Eltrombopag Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

Pillola miksija b'rita, konvessa miż-żewġ naħat, tonda, roża (b'dijametru ta' madwar 11 mm), imnaqqxa b'‘75’ fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Eltrombopag Viatris huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti pedjatriċi sa sena u aktar bi tromboċitopenja immuni primarja (ITP) li damet 6 xhur jew aktar mid-dijanjosi u li ma rrispondewx għal kura oħra (eż. Kortikosteroidi, immunoglobulini) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

Eltrombopag Viartis 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-htigijiet 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.

Prodotti mediċinali li fihom eltrombopag jistgħu jkunu disponibbli bħala trab għal suspensjoni orali taħt ismijiet ta' ditta oħra. Dan għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti li jesperjenzaw diffikultà biex jibilgħu il-formulazzjoni tal-pillola, bħal pazjenti pedjatriċi. It-trab għal suspensjoni orali jista' jwassal għal esponiment oġġla 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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. 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 dioxendenti 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 rrakkomandata 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 mehtieg biex tikseb u żżomm għadd ta' plejtlits $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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' eltrombopag għandu jiġi mmodifikat skont l-għadd tal-plejtlits kif imfisser f'Tabella 1. Waqt it-terapija b'eltrombopag l-għadd shih ta' ċelluli fid-dem (FBCs), li jinkludi l-għadd tal-plejtlits u *smears* tad-dem periferali, għandhom jiġu stmati kull ġimgħa sakemm jinkiseb għadd stabbli ta' plejtlits ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ għal mill-anqas 4 ġimgħat). Minn hemm 'il quddiem għandhom jinkisbu riżultati ta' FBCs li jinkludu l-għadd tal-plejtlits u *smears* tad-dem periferali, kull xahar.

Tabella 1 Agġustamenti fid-doża ta' eltrombopag f'pazjenti b'ITP

Għadd ta' plejtlits	Agġustament jew rispons għad-doża
< 50 000/ μ l wara mill-anqas ġimagħtejn ta' terapija	Żid id-doża ta' kuljum b'25 mg għal massimu ta' 75 mg/kuljum*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sa $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	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 inaqas il-fsada.
> 150 000/ μ l sa $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Naqqas id-doża ta' kuljum bi 25 mg. Stenna ġimagħtejn biex tistma l-effetti ta' dan u ta' kwalunkwe agġustamenti sussegwenti fid-doża*.
> 250 000/ μ l	Waqqaf eltrombopag; żid il-frekwenza tas-sorveljanza tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa. Ladarba l-għadd tal-plejtlits ikun $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, erga' ibda t-terapija mill-ġdid bid-doża ta' kuljum imnaqqs b'25 mg.

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

♦ Għal pazjenti li jiehdu 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' agġustament fid-doża fuq ir-rispons tal-plejtlits tal-pazjent qabel ma tikkunsidra agġustament ieħor fid-doża.

L-agġustament standard fid-doża ta' eltrombopag, kemm bħala zieda kif ukoll bħala tnaqqis, ikun 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 shiħ 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 generalment 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/ μ l. Għadd tal-plejtlits > 75 000/ μ l għandu jiġi evitat. Għandha tintuża l-iżgħar doża ta' eltrombopag meħtieġa biex jinkisbu l-miri. L-agġustamenti 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 antivirali. 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/ μ l. FBCs li jinkludu l-għadd tal-plejtlits u smears tad-demem 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/ μ l wara mill-inqas ġimagħtejn ta' terapija	Żid id-doża ta' kuljum b'25 mg għal massimu ta' 100 mg/kuljum.
$\geq 50 000/\mu$ l għal $\leq 100 000/\mu$ l	Uża l-anqas doża ta' eltrombopag kif meħtieġ biex jiġi evitat tnaqqis fid-doża ta' peginterferon.
> 100 000/ μ l għal $\leq 150 000/\mu$ l	Naqqas id-doża ta' kuljum b'25 mg. Stenna ġimagħtejn biex tivvaluta l-effetti ta' dan l-aġġustament u kwalunkwe aġġustament sussegwenti tad-doża*.
> 150 000/ μ l	Waqqaf eltrombopag; żid il-frekwenza tal-monitoraġġ tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa. Ladarba l-għadd tal-plejtlits ikun $\leq 100 000/\mu$ l, erġa' ibda t-terapija f'doża ta' kuljum imnaqqsa b'25 mg*.

- * Għal pazjenti li jkunu qed jiehdu 25 mg eltrombopag darba kuljum, għandha tinghata 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 ohra. 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-kreatinina 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 wiehed għandu josserva intervall ta' 3 ġimgħat qabel iżżid id-doża.

Ma hemm l-ebda hteġa għal aġġustament fid-doża għal pazjenti tromboċitopeniċi b'HCV kronika u b'indeboliment epatiku hafif (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 wiehed għandu josserva intervall ta' ġimgħatejn 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 avanzat tal-fwied li jkunu qed jirċievu kura b'eltrombopag, jew bi thejjija 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 modifikazzjoni fid-doża għandhom jiġu segwiti.

Popolazzjoni pedjatrika

Eltrombopag Viatrix mhuwiex rakkomandat għall-użu fit-tfal ta' età anqas minn sena li għandhom ITP minhabba *data* insuffiċjenti dwar is-sigurtà u l-effikaċja. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' eltrombopag fit-tfal u adolexxenti (< 18 -il sena) bi tromboċitopenija relatata 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 avanzat tal-fwied, kif definiti b'livelli baxxi ta' albumina ≤ 35 g/l jew punteġġ fuq il-Mudell għal Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmim (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-placebo 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 avanzata, 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 C.

Riskju ta' tossiċità fil-fwied

L-ġhoti 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 iperbilirubinemia 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, it-testijiet tas-serum tal-fwied għandhom jiġu ssorveljati sakemm ir-riżultati jiġu normali, jistabbilizzaw 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 [$\times$ ULN] f'pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, jew $\geq 3 \times$ fil-linja bażi jew $> 5 \times$ ULN, skont liema minnhom hu l-aktar baxx, f'pazjenti b'żidiet għolja fit-transaminażi qabel il-kura) u jkunu:

- progressivi, jew
- idumu hekk għal ≥ 4 ġimgħat, jew
- imsieħba ma' żieda fil-bilirubin dirett, jew
- imsieħba 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 C 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'ċirrozi 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 variceali, peritonite batterjali

spontanja) sehhiet b'mod aktar frekwenti fil-fergħa ta' eltrombopag (11%) milli fil-fergħa tal-placebo (6%). F'pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina (≤ 35 g/l) jew b'puntegħ MELD ≥ 10 fil-linja baži, kien hemm riskju ta' 3 darbiet akbar ta' dikumpensazzjoni epatika u žieda fir-riskju ta' avveniment avvers fatali meta mqabbla ma' daww b'mard tal-fwied anqas avvanzat. Barra minn hekk, il-benefiċċji tal-kura f'termini tal-proporzjon li kisbu SVR meta mqabbla mal-placebo kienu modesti f'dawn il-pazjenti (speċjalment għal daww b'albumina ≤ 35 g/l fil-linja baži) 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 rċew kura b'eltrombopag u 6 minn 484 pazjent (1%) fil-grupp tal-placebo 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. Trombozi fil-vina portali kienet l-aktar TEE komuni fiż-żewġ gruppi ta' kura (2% f'pazjenti li rċew kura b'eltrombopag kontra < 1% għall-placebo). 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 žieda ta' darbtejn aktar ta' TEEs minn daww b'livelli oġħla ta' albumina; daww ta' ≥ 60 sena kellhom žieda 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' placebo kellhom TEEs (wieħed fis-sistema tal-vini portali u wieħed kien infart mijokardijaku). Hamsa mis-6 pazjenti kkurati b'eltrombopag kellhom il-kumplikazzjoni trombotika b'għadd ta' plejtlits ta' > 200 000/ μ l u fi żmien 30 jum mill-aħħar doża ta' eltrombopag. Eltrombopag mhuwix indikat għall-kura ta' tromboċitopenja f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied bi thejji 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 mhuwix limitati għal fatturi ta' riskju li ntirtu (eż. Fattur V-Leiden) jew li tiegħu (eż. defiċjenza ta' ATIII, sindrome antifosfolipidu), età avvanzata, pazjenti b'perijodi twal ta' immobilizzazzjoni, tumuri malinni, kontraċettivi u terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, kirurġija/trauma, obeżità u tipip. 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 minhabba n-numru limitat ta' pazjenti esposti. Billi l-oġħla doża awtorizzata hija indikata għal pazjenti b'SAA (150 mg/kuljum) u minhabba n-natura tar-reazzjoni, jistgħu jkun mistennija TEEs f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Eltrombopag m'għandux jintuża f'pazjenti b'ITP b'indeboliment tal-fwied (puntegħ Child-Pugh ≥ 5) sakemm il-benefiċċju mistenni ma jkun akbar mir-riskju identifikat ta' trombozi tal-vina portali. Meta l-kura tkun meqjusa xierqa, jenthiē 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-ghadd 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, treġġiġh lura tal-antikoagulazzjoni, jew għajjnuna bil-plejtlits. L-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi ssorveljat kull ġimgħa għal 4 ġimgħat wara li jitwaqqaf eltrombopag.

Fi studji kliniċi f'HCV, kienet irrapportata inċidenza oġġla 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-ghadam u r-riskju ta' fibrozi fil-mudullun tal-ghadam

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

Qabel ma jinbeda eltrombopag, is-smear tad-demem 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-ghadd shih ta' ċelluli fid-demem (FBC) flimkien mal-grad ta' differenza fl-ghadd ta' ċelluli bojod tad-demem (WBC) għandu jsir kull xahar. Jekk jiġu osservati ċelluli immaturi jew displastiċi, is-smears tad-demem periferali għandhom jiġu eżaminati għal morfoloġiji mhux normali ġodda jew li marru għal aghar (eż., ċelluli ħomor tad-demem li għandhom forma ta' demgħa u nukleju, ċelluli bojod tad-demem immaturi) jew ċitopenija(i). Jekk il-pazjent jiżviluppa morfoloġiji mhux normali ġodda jew li jmorru għal aghar jew ċitopenija(i), il-kura b'eltrombopag għandha titwaqqaf u għandha tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun tal-ghadam, li tinkludi *staining* għal fibrozi.

Progressjoni ta' sindromi mijelodisplastiki (MDS) eżistenti

Hemm tħassib teoretiku li l-agonisti ta' TPO-R jistgħu jstimulaw 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' żidiet temporanji fl-ghadd taċ-ċelluli blastiċi u kienu rrapportati każijiet ta' progressjoni tal-marda MDS għal-lewkimja majelojde akuta (AML).

Id-dijanjozi 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 d-dijanjozi ta' MDS għandha tiġi eskluża. Għandha tiġi kkunsidrata li ssir aspirazzjoni u bijopsija mill-mudullun tal-ghadam matul il-marda u l-kura, speċjalment f'pazjenti b'età > 60 sena, dawk b'sintomi sistemiċi jew b'sinjali mhux normali bħal zieda fiċ-ċelluli blastiċi periferali.

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

Anormalitajiet ċitogenetiċi u progressjoni tal-MDS/AML f'pazjenti b'SAA

Hu magħruf li anormalitajiet ċitogenetiċi jseħħu f'pazjenti b'SAA. Mhux magħruf jekk eltrombopag iżid ir-riskju ta' anormalitajiet ċitogenetiċi 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 ċitogenetiċi godda kienet osservata f'17.1% tal-pazjenti adulti [7/41 (li minnhom 4 kellhom kromożoma 7)]. It-tul ta' żmien medju b'rabta ma' anormalità ċitogenetika 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 ċitogenetiċi godda kienet osservata fi 22.6% tal-pazjenti adulti [7/31 (fejn 3 minnhom kellhom tibdil fil-kromożoma 7)]. Is-7 pazjenti kollha kellhom ċitogenetika normali fil-linja bażi. Sitt pazjenti kellhom anormalità ċitogenetika f'Xahar 3 ta' terapija b'eltrombopag u pazjent wiehed kellu anormalità ċitogenetika 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 ċitogenetiċi qabel it-tnedija ta' eltrombopag, wara 3 xhur mit-trattament u mbagħad kull 6 xhur. Jekk jidhru anormalitajiet ċitogenetiċi godda, wiehed 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'incident kienet irrapportata fi 8% tal-grupp ta' eltrombopag u f'5% tal-grupp tal-placebo. Emorraġġi fir-retina, l-aktar tal-Grad 1 jew 2, kienu rrapportati f'pazjenti b'HCV li kienu qed jirċievu interferon, ribavirin u eltrombopag (2% tal-grupp ta' eltrombopag u 2% tal-grupp tal-placebo). L-emorraġġi seħħew fuq il-wiċċ tar-retina (preretinali), taħt ir-retina (subretinali), jew fit-tessut tar-retina. Monitoraġġ oftalmologiku 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 hafna u għalhekk għandu l-potenzjal li jinterferixxi ma' xi testijiet tal-laboratorju. Ġew irrapportati tibdil fil-kulur tas-serum u interferenza mal-ittestjar tal-bilirubin u l-

kreatinina totali f'pazjenti li hadu 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 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali u forom oħra ta' interazzjoni

Effetti ta' eltrombopag 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- C_{max} ta' rosuvastatin fil-plasma 103% (90% intervall ta' fiduċja [CI]: 82%, 126%) u l-AUC_{0-∞} 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, doži 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-sustrati ta' sħarriġ. L-għoti ta' 75 mg eltrombopag darba kuljum għal 7 ijiem lil 24 raġel f'saħħtu ma impeddixxiex jew induċa l-metaboliżmu tas-sustrati ta' sħarriġ 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- C_{max} b'20%, u naqqas is- C_{min} bi 32%. Ir-relevanza klinika tat-tnaqqis fis- C_{min} ma gietx 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- C_{max} u l-AUC_{0-∞} ta' eltrombopag b'25% u 18%, rispettivament. L-għoti fl-istess ħin ta' 600 mg ciclosporin naqqas is- C_{max} u l-AUC_{0-∞} 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 haġid, 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-AUC_{0-∞} ta' eltrombopag fil-plażma b'70% (90% CI: 64%, 76%) u s-C_{max} b'70% (90% CI: 62%, 76%). Eltrombopag għandu jittiehed 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-koncentrazzjoni ta' eltrombopag. Studju f'40 voluntier b'saħħtu wera li l-għoti flimkien ta' doża waħda ta' 100 mg ta' eltrombopag ma' doži ripetuti ta' lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum wassal għal tnaqqis ta' 17% (90% CI: 6.6%, 26.6%) fl-AUC_{0-∞} ta' eltrombopag fil-plażma. Għalhekk wiehed 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 mhumix probabbli li jaffettwaw b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjonijiet ta' eltrombopag.

Inibituri ta' HCV protease

Riżultati ta' studju ta' interazzjoni farmakokinetika (PK) bejn mediċina u oħra juru li l-għoti flimkien ta' doži 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 kortikosteroidi, 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-AUC_{0-∞} u s-C_{max} 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-ghoti ta' doża waħda ta' 50 mg ta' eltrombopag f'forma ta' pillola ma' kolazzjon standard b'ħafna kaloriji u b'ħafna xaham li kien jinkludi prodotti tal-ħalib naqqas $1-AUC_{0-\infty}$ medja fil-plażma ta' eltrombopag b'59% u $s-C_{max}$ medja b'65%.

L-ghoti ta' doża waħda ta' 25 mg ta' eltrombopag bħala trab għal suspensjoni orali ma' ikla b'ħafna kalċju, livell moderat ta' xaham u livell moderat ta' kaloriji naqqas $1-AUC_{0-\infty}$ medja fil-plażma ta' eltrombopag b'75% u $s-C_{max}$ medja b'79%. Dan it-tnaqqis fl-esponiment gie mnaqqas meta doża waħda ta' 25 mg ta' trab ta' eltrombopag għal suspensjoni orali ngħatat sagħtejn qabel ikla b'ħafna kalċju ($1-AUC_{0-\infty}$ medja tnaqqset b'20% u $s-C_{max}$ medja b'14%).

L-ikel b'livell baxx ta' kalċju (< 50 mg ta' kalċju), inkluz 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, irrilevament mill-kaloriji u l-kontenut ta' xaham (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx *data* jew hemm *data* limitata dwar l-użu ta' eltrombopag f'nisa tqal. Studji fl-annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Eltrombopag mhuwiex irrakkomandat waqt it-tqala.

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

Eltrombopag mhux irrikmandat f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u li mhumie x jużaw kontraċettivi.

Treddigh

Mhux magħruf jekk eltrombopag/metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. 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 tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew tkomplix/twaqqafx it-trattament b'eltrombopag wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Eltrombopag f'it li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. L-istatus kliniku tal-pazjent u l-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' eltrombopag, inkluz 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'pazienti adulti u pedjatriċi

Is-sigurtà ta' eltrombopag ġiet ivvalutata f'pazienti adulti ($N = 763$) permezz ta' studji double-blind, ikkontrollati bi placebo, miġbura TRA100773A u B, TRA102537 (RAISE) u TRA113765, li fihom 403 pazienti kienu esposti għal eltrombopag u 179 għal placebo, 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 epatotossicità u episodji 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 uġiġh 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 placebo. Il-pazjenti kienu randomizzati 2: 1 u ngħataw eltrombopag (n = 63) jew placebo (n = 29) għal sa 13-il ġimgha fil-perjodu randomizzat tal-istudju. PETIT (TRA108062) kien studju bi tliet partijiet, koorti mqassma, b'tikketta miftuħa u double-blind, randomizzat, ikkontrollat bi placebo. Il-pazjenti kienu randomizzati 2:1 u ngħataw eltrombopag (n = 44) jew placebo (n = 21), sa 7 ġimghat. 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 ($\geq 3\%$ u aktar mill-placebo) kienu infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, nażofaringite, sogħla, deni, uġiġh fl-addome, uġiġh fil-halq u fil-faringi, uġiġh 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 placebo, 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 placebo n = 232) u ENABLE 2 (kura b'eltrombopag n = 506, kura bi placebo n = 252). Il-pazjenti huma analizzati skont il-kura rċevuta (popolazzjoni double-blind ta' sigurtà totali, eltrombopag n = 955 u placebo n = 484). L-aktar reazzjonijiet avversi gravi importanti kienu epatotossicità u episodji trombolitiċi/tromboemboliċi. L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li kien hemm f'mill-inqas 10% tal-pazjenti kienu jinkludu uġiġh ta' ras, anemija, tnaqqis fl-aptit, sogħla, dardir, dijarea, iperbilirubinemija, allopeċja, ħakk, uġiġh fil-muskoli, deni, gheja, mard li jixbah lill-influenza, astenja, dehxieta u edima.

Anemija aplastika severa f'pazjenti adulti

Is-sigurtà ta' eltrombopag f'anemija aplastika gravi tkejjlet waqt studju *open-label* fost grupp wiehed 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 uġiġh ta' ras, sturdament, sogħla, uġiġh fil-halq u fil-faringi, rinorea, dardir, dijarea, uġiġh fl-addome, żieda fit-transaminasi, artralgja, uġiġh fl-estremijiet, spażmi fil-muskoli, gheja 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 tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA u skont il-frekwenza. F'kull sistema tal-klassifika tal-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 ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1\ 000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10\ 000$ sa $< 1/1\ 000$); mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Popolazzjoni ta' studju ta' ITP

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni ħafna	Nażofaringite*, infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq*
	Komuni	Faringite, influwenza, erpete orali, pulmonite, sinožite, tonsillite, infezzjoni fl-apparat tan-nifs, ġingivite
	Mhux komuni	Infezzjoni fil-ġilda
Neoplażmi beninni. malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Kanċer tar-rektum u l-musrana sigmojd
Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika	Komuni	Anemija, eosinofilja, lewkoцитosis, tromboцитopenija, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ghadd taċ-ċelloli bojod tad-demmi
	Mhux komuni	Anisocitosi, anemija emolitika, mijelocitosi, zieda fl-ghadd tan-newtrofils immaturi, mijelocite prezenti, zieda fl-ghadd tal-plejtlits, zieda fl-emoglobina
Disturbi fis-sistema immunitarja	Mhux komuni	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Ipokalmija, tnaqqis fl-aptit, zieda fil-livell tal-uric acid fid-demmi
	Mhux komuni	Anoreksija, gotta, ipokalcimija
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Disturb fl-irqad, depressjoni
	Mhux komuni	Apatija, tibdil fil-burdata, tixrid tad-dmugħ
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	Parestesija, ipoestesija, hedla tan-nghas, emigranja
	Mhux komuni	Tregħid, disturb fil-bilanċ, disestesija, emiparesi, emigranja bl-awra, newropatija periferali, newropatija periferali tas-sensazzjoni, disturb fit-taħdit, newropatija tossika, uġiġħ ta' ras vaskulari
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Ġhajn xotta, vista mċajpra, uġiġħ fl-ġhajn, tnaqqis fl-akutezza tal-vista
	Mhux komuni	Opaċitajiet tal-lenti, astigmatiżmu, katarretta fil-kortiċi, zieda 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	Uġiġħ fil-widnejn, vertiġini
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Takikardija, infart mijokardjaku akut, disturb kardjovaskulari, ċjanozi, takikardija tas-sinus, QT tal-elettrokardjogramm imtawwal
Disturbi vaskulari	Komuni	Trombozi fil-vini fil-fond, ematoma, fawra
	Mhux komuni	Emboliżmu, tromboflebite superfiċjali, fawra li ttella' d-demmi fil-wieċ

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Soghla*
	Komuni	Ugħigh fil-ħalq u fil-faringi*, rinorea*
	Mhux komuni	Embolizmu fil-pulmun, infart fil-pulmun, skonfort fl-immieher, infafet fil-ħalq u fil-griżmejn, disturb fis-sinus, sindrome ta' apneja fl-irgad
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Nawsja, dijarea
	Komuni	Ulċeri fil-ħalq, ugħigh fis-snien*, rimettar, ugħigh 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' taht il-ġilda	Komuni	Raxx, alopeċja, iperidrozi, ħakk mifruż, petekje
	Mhux komuni	Urtikarja, dermatozi, ixoqq l-għaraq kiesaħ, eritema, melanozi, disturb fil-pigmentazzjoni, telf ta' kulur fil-ġilda, tqaxxir tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Ugħigh fid-dahar
	Komuni	Majalgja, spażmu fil-muskolu, ugħigh muskolu-skeletali, ugħigh fl-għadam
	Mhux komuni	Dgħufija fil-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Komuni	Proteini fl-awrina, żieda fil-kreatinina fid-demm, mikroangjopatija 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/kreatinina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Komuni	Menorraġja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni	Deni*, ugħigh fis-sider, astenja *Komui ħafna f'ITP pedjatrika
	Mhux komuni	Thoss is-shana, emorraġija minn fejn ittaqbet il-vina, thossok nervuż, infjammazzjoni ta' ferita, telqa tal-ġisem, sensazzjoni ta' xi haġa 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

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Korrimient, avvalenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Mhux komuni	Hruq 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' ssehh simultanament, għalkemm fi frekwenza aktar baxxa.
- † Terminu miġbur flimkien ma' termini ppreferuti feriti akuti fil-kliwi u insuffiċjenza tal-kliwi.

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, nasofaringite, influwenza, herpes orali
	Mhux komuni	Gastroenterite, faringite
Neoplażmi beninni. malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	Komuni	Neoplażma epatika malinna
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija
	Komuni	Limfopenija
	Mhux komuni	Anemija emolitika
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit
	Komuni	Iperglicemija, telf abnormali fil-piż
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Dipressjoni, ansjetà, disturbi fl-irqad
	Mhux komuni	Stat konfużjonali, agitazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni hafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament, disturb fl-attenzjoni, disġewżja, enċefalopatija epatika, letarġija, indeboliment tal-memorja, parasteżija
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni	Katarretti, effużjonijiet retinali, ġhajnejn 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 hafna	Sogħla
	Komuni	Dispneja, ugħigh orofaringeali, dispneja waqt sforz, sogħla produttiva

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Nawsja, dijarea
	Komuni	Rimettar, axxite, uġiġħ addominali, uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, dispepsja, ħalq xott, stitikezza, nefha addominali, uġiġħ fis-sniien, 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' taht il-ġilda	Komuni hafna	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-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni hafna	Majalġja
	Komuni	Artralġja, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fid-dahar, uġiġħ fl-estremittajiet, uġiġħ muskuloskeletal, uġiġħ 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 jinghata	Komuni hafna	Deni, gheja, mard qisu influwenza, astenja, tertir ta' bard
	Komuni	Irritabilità, uġiġħ, telqa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, uġiġħ 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 attiv, 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-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Newtropsenja, infart fil-milsa
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Żieda fil-livell ta' ħadid, tnaqqis fl-aptit, ipokalcimija, żieda fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Komuni	Ansjetà, dipressjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras, sturdament
	Komuni	Sinkope
Disturbi fl-ghajnejn	Komuni	Għajn xotta, katarretti, ikterus okulari, viżta mċajpra, indeboliment tal-viżta, tikek fil-viżta
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni ħafna	Sogħla, ugħigh orofaringeali, rinorea
	Komuni	Epistassis
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna	Dijarea, dardir, demem mill-ħanek, ugħigh fl-addome
	Komuni	Infafet fil-mukożi orali, ugħigh fil-ħalq, rimettar, skumdità fl-addome, konstipazzjoni, distensjoni fl-addome, diżfaġja, ippurgar mingħajr kulur, ilsien minfuħ, disturb fil-mortalità gastrointestinali, gass
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Komuni ħafna	Żieda tat-transaminasi
	Komuni	Żieda tal-bilirubin fid-demem (iperbilirubinemija), suffejra
	Mhux magħruf	Ħsara fil-fwied minħabba l-medicina* * Każijiet ta' ħsara fil-fwied minħabba l-medicina ġew irrappurtati f'pazjenti b'ITP u HCV.
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni	<i>Petechiae</i> , raxx, ħakk, urtikarja, feriti fil-ġilda, raxx makulari
	Mhux magħruf	Tibdil fil-kulur tal-ġilda, iperpigmentazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni ħafna	Artralġja, ugħigh fl-estremittajiet, spażmi fil-muskoli
	Komuni	Ugħigh fid-dar, majalġja, ugħigh fl-ghadam
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	Komuni	Kromaturja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Gheja, piressija, dehxi
	Komuni	Astenja, edima periferali, telqa
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda tal-kreatina fosfokinasi fid-demem

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) trombozi 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 placebo (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' placebo kellhom 3 TEEs. Hamsa mis-6 pazjenti kkurati b'eltrombopag kellhom it-TEE b'għadd ta' plejtlits ta' $> 200\ 000/\mu\text{l}$.

L-ebda fattur speċifiku ta' riskju ma kien identifikat f'dawk il-pazjenti li kellhom TEE bl-eċċezzjoni ta' għadd ta' plejtlits ta' $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (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-placebo esperjenzaw TEEs. Trombozi tal-vina portali kienet l-aktar TEE komuni fiż-żewġ gruppi ta' kura (2% f'pazjenti li rċevew kura b'eltrombopag kontra $< 1\%$ għall-placebo) (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina ($\leq 35\text{ g/l}$) jew MELD ≥ 10 kellhom riskju ta' darbtejn aktar ta' TEEs minn dawk b'livelli oġhla 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'ċirrozi 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 variceali, peritonite batterjali spontanja) kienet irrapportata b'mod aktar frekwenti fil-fergħa ta' eltrombopag (11%) milli fil-fergħa tal-placebo (6%). F'pazjenti b'livelli baxxi ta' albumina ($\leq 35\text{ g/l}$) 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 avanzat. 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).

Epatossicità

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), reversibbli u mhux akkumpanjati minn sintomi klinikament sinifikanti li jindikaw indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Fit-3 studji kkontrollati bi placebo f'adulti b'ITP kronika, pazjent wiehed fil-grupp tal-placebo u pazjent wiehed fil-grupp ta' eltrombopag esperjenzaw anormalità fit-test tal-fwied ta' Grad 4. F'żewġ studji kkontrollati bi placebo f'pazjenti pedjatriċi (li għandhom bejn sena u 17-il sena) b'ITP kronika, ġie rrapportat ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'4.7% u 0% tal-gruppi ta' eltrombopag u placebo, rispettivament.

F'żewġ studji kliniċi kkontrollati f'pazjenti b'HCV, kienu rrapportati ALT jew AST $\geq 3 \times \text{ULN}$ f'34% u 38% tal-gruppi ta' eltrombopag u placebo, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jirċievu eltrombopag flimkien ma' terapija b'peginterferon/ribavirin se jkollhom iperbilirubinemija indiretta. B'kollox, ġiet irrapportata bilirubin totali ta' $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ f'76% u 50% tal-gruppi ta' eltrombopag u placebo, rispettivament. Fl-istudju SAA refrattarju b'monoterapija ta' fażi II u b'fergħa waħda, kienu rrapportati ALT jew AST $> 3 \times \text{ULN}$ fl-istess hin b'bilirubin totali (indirett) ta' $> 1.5 \times \text{ULN}$ f'5% tal-pazjenti. Bilirubin totali $> 1.5 \times \text{ULN}$ sehh 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 mil-linja bażi ġew osservati meta twaqqfet il-kura fi 8% u 8% tal-gruppi ta' eltrombopag u ta' placebo, 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 minhabba retikulin fil-mudullun tal-għadam (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet ċitogenetiċi

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 ċitogenetiċi 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 ċitogenetika 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 ċitogenetiċi ġodda kienet osservata fi 22.6% tal-pazjenti adulti [7/31 (fejn 3 minnhom kellhom tibdil fil-kromożoma 7)]. Is-7 pazjenti kollha kellhom ċitogenetika normali fil-linja bażi. Sitt pazjenti kellhom anormalità ċitogenetika fit-3 Xahar ta' terapija b'eltrombopag u pazjent wiehed kellu anormalità ċitogenetika fis-6 Xahar.

Tumuri malinni ematoloġiċi

Waqst studju *open-label* fost grupp wiehed 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 rrapportati 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 jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla f' [Appendiċi V](#).

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, wiehed għandu jikkunsidra l-għoti mill-halq ta' sustanza li fiha kaġjoni tal-metall, bħal sustanzi ta' calcium, aluminium, jew magnesium biex jikkellaw eltrombopag u b'hekk jillimitaw l-assorbiment. Wiehed għandu jissorvelja mill-qrib l-għadd tal-plejtlits. Għandha tinbeda mill-ġdid kura b'eltrombopag skont ir-rakkomadazzjonijiet dwar id-doži u l-għoti tagħhom (ara sezzjoni 4.2).

Fl-istudji kliniċi kien hemm rapport wiehed ta' doża eċċessiva fejn il-pazjent bela' 5 000 mg ta' eltrombopag. Reazzjonijiet avversi rrapportati kienu jinkludu raxx ħafif, bradikardija għal ftit żmien, livelli ta' ALT u AST li oghlew, u gheja. L-enzimi tal-fwied li tkejlu bejn il-Jiem 2 u 18 wara li nbelgħu l-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.

Minhabba li eltrombopag ma jitneħhiex b'mod sinifikanti mill-kliewi u jintrabat b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma, l-emodijalisi mhijiex mistennija li tkun metodu effettiv biex iżid l-eliminazzjoni 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 u jibda sensiela ta' sinjali jixbhu iżda mhux identiċi għal dawg 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-placebo, 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-hila tiegħu li jinduċi rispons sostenibbli wara li jitwaqqaf għal kollox it-trattament fost 105 pazjenti adulti b'ITP li reggħu kellhom rikaduta jew ma rnexxilhomx jirrispondu għat-trattament b'kortikosterojdi mogħti bħala l-ewwel għażla.

Studji double-blind ikkontrollati bi placebo

RAISE:

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

Flimkien ma' dan, il-pazjenti setgħu jnaqqsu għal xejn għal xejn il-prodotti mediċinali għal ITP li kienu qed jiehdu b'mod konkomitanti u jiehdu 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 tnehhitilhom il-milsa.

L-għadd medjan ta' plejtlits fil-linja baži kien ta' 16 000/ μ l għaž-żewġ gruppi ta' kura u fil-grupp ta' eltrombopag kien miżmum oġhla minn 50 000/ μ l f'kull vista waqt it-terapija mill-Jum 15; b'kuntrast ma' dan, l-għadd medjan tal-plejtlits fil-grupp tal-placebo baqa' < 30 000/ μ l matul l-istudju kollu.

Ir-rispons tal-għadd tal-plejtlits bejn 50 000-400 000/ μ l 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 hamsin fil-mija tal-pazjenti kkurati b'eltrombopag u 13% tal-pazjenti kkurati bi placebo 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' ġimġhat kumulattivi b'għadd tal-plejtlits $\geq 50\,000\text{--}400\,000/\mu\text{l}$, Medja (SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Pazjenti b' $\geq 75\%$ tal-istimi fil-medda tal-mira (50 000 sa 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valur- p^a	< 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 (%)	44 (33)	32 (53)
Valur- p^a	0.002	
Dawk li htieġu terapija ta' salvataġġ, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valur- p^a	0.001	
Pazjenti li rċievew kura għal ITP fil-linja bażi (n)	63	31
Pazjenti li ppruvaw inaqqsu/iwaqqfu t-terapija fil-linja bażi, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valur- p^a	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 jiehdu 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 rrapportaw 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 mil-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 $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ fil-plejtlits fil-Jum 43 mil-linja bażi ta' $< 30\,000/\mu\text{l}$; pazjenti li waqfu qabel minhabba għadd tal-plejtlits ta' $> 200\,000/\mu\text{l}$ 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		
Eligibbli għal analizi ta' effikaċja, n	73	37
Pazjenti b'għadd tal-plejtlits ≥ 50 000/μl wara mhux anqas minn 42 jum ta' għoti ta' doži (meta mqabbel mal-għadd fil-linja baži ta' < 30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valur- <i>p</i> ^a	< 0.001	
Miri sekondarji importanti		
Pazjenti bi stima tal-fsada fil-Jum 43, n	51	30
Fsada (Gradi 1-4 tal-WHO) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valur- <i>p</i> ^a	0.029	

a Mudell ta' rigressjoni loġistika agġustat 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 ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) meta saret ir-*randomisation*.

Fl-istudji RAISE u TRA100773B, fis-sottogrupp ta' pazjenti b'ITP li fil-linja bażi kellhom għadd ta' plejtlits $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, l-għadd medjan tal-plejtlits ma laħaqx il-livell fil-mira ($> 50,000/\mu\text{l}$), għalkemm fiż-żewġ studji 43% ta' dawn il-pazjenti kkurati b'eltrombopag irrispondew wara 6 ġimghat ta' kura. Barra dan, fl-istudju RAISE, 42% tal-pazjenti kkurati b'eltrombopag li fil-linja bażi kellhom għadd ta' plejtlits $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ irrispondew fi tmiem il-perjodu ta' 6 xhur ta' kura. Tnejn u erbghin 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 ġimghat ta' kura, segwiti minn 4 ġimghat mingħajr kura) wera li l-użu episodiku b'hafna 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 $19\,000/\mu\text{l}$ qabel ma ngħata eltrombopag. Il-medjan tal-għadd tal-plejtlits f'1, 2, 3, 4, 5, 6 u 7 snin waqt l-istudju kien $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ u $76\,000/\mu\text{l}$, 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-dijanjozi. Total ta' 105 pazjenti ssiehu fl-istudju u bdew it-trattament b'eltrombopag b'doża ta' 50 mg darba kuljum (25 mg darba kuljum għal pazjenti b'oriġini Azjatika mil-Lvant jew mix-Xlokk). Id-doża ta' eltrombopag kienet agġustata matul il-perjodu tat-trattament abbażi tal-għadd ta' plejtlits tal-individwu bil-mira li l-għadd ta' plejtlits milhuq ikun ta' $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

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

Analizi tar-rispons sostnut minghajr kura

L-endpoint primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons sostnut minghajr kura sa Xahar 12.

Pazjenti li laħqu għadd ta' plejtlits ta' $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ u żammew għadd ta' plejtlits madwar $100\,000/\mu\text{l}$ għal xahrejn (l-ebda għadd taħt $70\,000/\mu\text{l}$) kienu eliġibbli għat-tnaqqis ta' eltrombopag u t-twaqqif tal-kura. Biex jitqies li jkun kiseb rispons sostnut minghajr il-kura, pazjent kellu jżomm għadd ta' plejtlits $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, 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 żgħir ta' 12.5 mg kull tieni ġimgħa għal pazjenti b'origini Azjatika mil-Lvant jew mix-Xlokk. Jekk rikaduta (definita bħala għadd ta' plejtlits $< 30\,000/\mu\text{l}$) seħħet, il-pazjenti ġew offruti kors ġdid ta' eltrombopag fid-doża tal-bidu xierqa.

Disgħa u tmenin pazjent (84.8%) kisbu rispons shiħ (għadd ta' plejtlits $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Pass 1, Tabella 5) u 65 pazjent (61.9%) żammew ir-rispons shiħ għal mill-inqas xahrejn minghajr ebda għadd ta' plejtlits taħt $70\,000/\mu\text{l}$ (Pass 2, Tabella 5). Erbgha u erbghin pazjent (41.9%) setgħu jnaqqsu l-eltrombopag sakemm titwaqqaf il-kura filwaqt li żammew għadd ta' plejtlits $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ fin-nuqqas ta' avvenimenti ta' fsada jew l-użu ta' terapija ta' salvataġġ (Pass 3, Tabella 5).

L-istudju laħaq l-oġettiv 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 pazjenti rreġistrati (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 pazjenti (5.7%) esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi, li minnhom 3 pazjenti (2.9%) esperjenzaw trombozi fil-vini fil-fond, pazjent 1 (1.0%) esperjenza trombozi fil-vini superficjali, pazjent 1 (1.0%) esperjenza trombozi tas-sinus cavernus, pazjent 1 (1.0%) esperjenza incident ċerebrovaskulari u pazjent 1 (1.0%) esperjenza emboliżmu pulmonari. Mis-6 pazjenti, 4 pazjenti esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi li kienu rrapportati fi Grad 3 jew oghla, u 4 pazjenti esperjenzaw avvenimenti tromboemboliċi li kienu rrapportati bħala serji. L-ebda każ fatali ma kien irrappurtat.

Għoxrin minn 105 pazjenti (19.0%) esperjenzaw episodji ta' emorraġija ħfief għal severi waqt il-kura qabel ma bdiet it-tnaqqis. Hamsa 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 seħħ matul dan il-perjodu. Hadd mill-pazjenti li waqqfu eltrombopag u li dahlu fit-tieni sena ta' segwitu ma esperjenzaw avveniment ta' emorraġija matul it-tieni sena. Żewġ avvenimenti fatali ta' emorraġija intrakranjali kienu rrapportati 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-analizi generali tas-sigurtà hija konsistenti mad-dejta rrapportata 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 minghajr kura f'Xahar 12 u f'Xahar 24 (sett shih ta' analizi) f'TAPER

	Il-pazjenti kollha N = 105		Ittestjar ta' ipotezi	
	n (%)	95% CI	Valur-p	tirrifjutaH0
Pass 1: Pazjenti li laħqu għadd ta' plejtlits $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ 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 $100\ 000/\mu\text{l}$ (l-ebda għadd $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61.9)	(51.9, 71.2)		
Stadju 3: Pazjenti li setgħu jnaqqsu l-eltrombopag sakemm titwaqqaf il-kura, li jżommu l-għadd tal-plejtlits $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ 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 $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ 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 giet ikkalkulata bl-użu tal-metodu eżatt Clopper-Pearson. It-test Clopper Pearson intuża biex jiġi ttestjat jekk il-proporzjon ta' dawh li rrispondew kienx $> 15\%$. Il-valuri CI u p huma rrapportati.*

* Jindika sinifikat statistiku (naha wahda) fil-livell 0.05.

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

Analiżi *ad-hoc* twettqet fost $n = 105$ pazjenti eventwalment minn mindu saret id-dijanjsi ta' ITP biex tevalwa r-rispons għal eltrombopag fost l-erba' kategoriji differenti ta' ITP miż-żmien mid-dijanjsi (dijanjsi 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 dijanjsi 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 (Q1-Q3) ta' plejtlits fil-linja bażi kien ta' $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Ir-rispons tal-għadd ta' plejtlits iddefinit bħala għadd ta' plejtlits ta' $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ għal mill-inqas darba sa Ġimgħa 9 minghajr terapija ta' salvataġġ inkiseb f'84% (95% CI: 71% sa 93%) tal-pazjenti b'dijanjsi 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'dijanjsi 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' $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ għall-inqas darba sa Ġimgħa 9 minghajr terapija ta' salvataġġ, kienet ta' 75% (95% CI: 60% sa 86%) tal-pazjenti b'dijanjsi ġdida ta' ITP, ta' 76% (95% CI: 53% sa 92%) u ta' 72% (95% CI: 47% sa 90%) f'pazjenti b'ITP persistenti (dijanjsi 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' $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ għal mill-inqas 6 minn 8 evalwazzjonijiet konsekuttivi minghajr terapija ta' salvataġ matul l-ewwel 6 xhur mill-istudju, kienet ta' 71% (95% CI: 56% sa 83%) tal-pazjenti b'dijanjsi ġdida ta' ITP, ta' 81% (95% CI: 58% sa 95%) u ta' 72% (95% CI: 47% sa 90.3%) tal-pazjenti b'ITP persistenti (dijanjsi 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'dijanjsi ġdida ta' ITP u b'ITP persistenti minghajr fsada f'Ġimgha 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-kategoriji kollha ta' ITP u dan skont il-profil ta' sigurtà maghruf 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' $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ għal mill-inqas 6 minn 8 ġimghat (fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ), bejn ġimghat 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' $< 30\,000/\mu\text{l}$. Tnejn u disghin 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)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Koorti 2 (6 sa 11-il sena)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Koorti 3 (sena sa 5 snin)	5/14 (36%) [13%, 65%]	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'Ġimgha 12, il-proporzjon ta' pazjenti fuq eltrombopag li rrappurtaw xi fsada kien naqas għal nofs dak tal-linja bażi (36%). B'paragun, f'Ġimgha 12, 55% tal-pazjenti fuq plaċebo irrappurtaw xi fsada.

Il-pazjenti thallew 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, minghajr il-bżonn ta' terapija ta' salvataġġ.

TRA108062 (PETIT):

Il-punt finali primarju kien il-proporzjon ta' pazjenti li kisbu għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ mill-inqas darba bejn ġimgha 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' $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Matul il-perjodu randomised tal-istudju, il-pazjenti kienu randomised skont tliet strati ta' koorti ta' età (2:1) għal eltrombopag ($n = 45$) jew placebo ($n = 22$). 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 placebo (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 placebo. 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' $< 75\,000/\mu\text{l}$ u kienu stratifikati skont l-għadd tal-plejtlits ($< 50\,000/\mu\text{l}$ u $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ sa $< 75\,000/\mu\text{l}$), skrinjar għal HCV RNA ($< 800\,000$ IU/ml u $\geq 800\,000$ 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'ċirrozi kkompensata. Il-maġġoranza tal-pazjenti kienu tal-ġenotip HCV 1 (64%) u kellhom fibrozi/ċirrozi li tgħaqqad. Wiehed u tletin fil-mija tal-pazjenti kienu rċevew kura b'terapija preċedenti ta' HCV, primarjament pegylated interferon flimkien ma' ribavirin. L-għadd medjan tal-plejtlits fil-linja bażi kien ta' $59\,500/\mu\text{l}$ fiż-żewġ gruppi ta' kura: 0.8%, 28% u 72% tal-pazjenti li ħadu sehem kellhom għadd tal-plejtlits $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ u $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ għal ENABLE 1 u $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ għal ENABLE 2. Il-hin medju biex jinkiseb l-għadd tal-plejtlits fil-mira $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) jew $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) kien ta' ġimgħtejn.

L-endpoint primarju tal-effikaċja għaž-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' dawg li rċevew kura bi placebo ($n = 65$, 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 $\geq 800\,000$ 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 1^a		ENABLE 2^b	
Pazjenti li kisbu l-ġhadd 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 dahlu 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
<i>Ġenotip tal-HCV RNA</i>						
<i>Ġenotip 2/3</i>	35	25	35	24	34	25
<i>Ġenotip 1/4/6^e</i>	15	8	18	10	13	7
<i>Livelli ta' albumina ^f</i>						
<i>≤ 35 g/l</i>	11	8				
<i>> 35 g/l</i>	25	16				
<i>Punteġġ MELD^f</i>						
<i>> 10</i>	18	10				
<i>≤ 10</i>	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-ġhadd 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 mbaġħad irtiraw il-kunsens qabel ma rċewew 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 Analizi post-hoc

Sejbiet sekondarji ohra tal-istudji kienu jinkludu dan li ġej: ferm inqas pazjenti li rċewew 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-ġhadd ta' tnaqqis fid-doża ta' peginterferon.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Farmakokinetika

Id-*data* dwar il-konċentrazzjoni ta' eltrombopag fil-plasma u l-hin miġbura minn 88 pazjent b'ITP fl-istudji TRA100773A u TRA100773B tlaqqat flimkien ma' *data* minn 111-il individwu adult f'saħħtu f'analizi PK ta' popolazzjoni. L-istimi tal-AUC_(0-τ) u tas-C_{max} 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.siegha/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a l-AUC_(0-τ) u s-C_{max} ibbażati fuq stimi post-hoc ta' PK ta' popolazzjoni.

Data dwar il-konċentrazzjoni-hin ta' eltrombopag fil-plasma miġbura minn 590 pazjent b'HCV li ħadu sehem fl-istudju 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'analizi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. L-istimi tas-C_{max} u tal-AUC_(0-τ) ta' eltrombopag fil-plasma għal pazjenti b'HCV li ħadu sehem fl-istudju tal-fażi III huma pprezentati 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)	C _{max} (μg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6.40 (5.97, 6.86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9.08 (7.96, 10.35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16.71 (14.26, 19.58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19.19 (16.81, 21.91)

Data pprezentata bħala medja ġeometrika (95% CI).

AUC_(0-τ) u C_{max} ibbażati fuq stimi post-hoc tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fl-ogħla doża fid-data għall-kull pazjent.

Assorbiment u bijodisponibilità

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 oghla b'22% mill-formulazzjoni tal-pillola miksija b'rita. Il-bijodisponibilità 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'jaqsa mal-medicina 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-bieċa 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- $AUC_{0-\infty}$ tar-radjukarbon fil-plasma. Metaboliti anqas importanti li seħħew minhabba glukuronidazzjoni u ossidazzjoni kienu wkoll osservati. Studji *in vitro* jissuggerixxu li CYP1A2 u CYP2C8 huma responsabbli għal metabolizmu 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-metabolizmu 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 minhabba l-kontribuzzjoni limitata li enzimi UGT individwali jagħtu fil-glukuronidazzjoni ta' eltrombopag.

Madwar 21% minn doża ta' eltrombopag jista' jsirilha metabolizmu ossidattiv. Studji ta' mikrosomi tal-fwied uman identifikaw CYP1A2 u CYP2C8 bħala l-enzimi responsabbli għall-ossidazzjoni ta' eltrombopag. Eltrombopag ma jimpedixx 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, kalcju, 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 IC_{50} ta' 2.7 μM [1.2 $\mu g/ml$]). Studji *in vitro* wrew ukoll li eltrombopag huwa sottostrat u inibitur tal-proteina ta' reżistenza kontra l-kanċer tas-sider (BCRP) (valur IC_{50} ta' 2.7 μM [1.2 $\mu g/ml$]).

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' eltrombopag giet studjata wara għoti ta' eltrombopag lill-pazjenti adulti b'indeboliment tal-kliewi. Wara għoti ta' doża waħda ta' 50 mg, l- $AUC_{0-\infty}$ 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-kreatinina 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-AUC_{0-∞} ta' eltrombopag kienet 41% oghla f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied u bejn 80% u 93% oghla 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' etioloġija oħra). Mis-714-il pazjent, 642 kienu b'indeboliment epatiku hafif, 67 b'indeboliment epatiku moderat, u 2 b'indeboliment epatiku sever. Meta mqabbla ma' voluntiera b'saħħithom, pazjenti b'indeboliment epatiku hafif kellhom valuri tal-AUC_(0-τ) ta' eltrombopag fil-plasma ta' madwar 111% (95% CI: 45% għal 283%) oghla u pazjenti b'indeboliment epatiku moderat kellhom valuri tal-AUC_(0-τ) ta' eltrombopag fil-plasma madwar 183% (95% CI: 90% għal 459%) oghla.

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' trombozi fil-vina portal (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-influenza 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-plasma madwar 49% oghla meta mqabbla ma' pazjenti mhux mill-Asja tal-Lvant li kienu l-biċċa l-kbira Kawkasi (ara sezzjoni 4.2).

L-influenza 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% oghla meta mqabbla ma' pazjenti ta' razzi oħra li l-biċċa l-kbira kienu Kawkażi (ara sezzjoni 4.2).

Sess

L-influenza 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-plasma madwar 23% oghla meta mqabbla ma' pazjenti rġiel, mingħajr aġġustament għal differenzi fil-piż tal-ġisem.

L-influenza 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-baży ta' stimi minn mudell, il-pazjenti nisa b'HCV kellhom AUC_(0-τ) ta' eltrombopag fil-plasma madwar 41% oghla meta mqabbla ma' pazjenti rġiel.

Età

L-influenza tal-età fuq il-farmakokinetika ta' eltrombopag giet 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 $AUC_{(0-\tau)}$ ta' eltrombopag fil-plasma madwar 41% oġġla meta mqabbla ma' pazjenti iżgħar fl-età (ara sezzjoni 4.2).

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

Il-farmakokinetika ta' eltrombopag giet 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' zieda 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 pedjatriki u adulti. Pazjenti pedjatriki mill-Asja tal-Lvant/tax-Xlokk b'ITP kellhom valuri ta' $AUC_{(0-\tau)}$ ta' eltrombopag fil-plażma madwar 43% oġġla meta mqabbla ma' pazjenti mhux Asjati. Pazjenti pedjatriki nisa b'ITP kellhom valuri tal- $AUC_{(0-\tau)}$ ta' eltrombopag fil-plażma madwar 25% oġġla meta mqabbla ma' pazjenti rġiel.

Il-parametri farmakokinetiċi ta' eltrombopag f'pazjenti pedjatriki 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 pedjatriki b'ITP (kors ta' dożaġġ ta' 50 mg darba kuljum)

Età	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.siegha/ml}$)
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%). $AUC_{(0-\tau)}$ u C_{max} 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 jstimulax 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 shiħ 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-hin u d-doża. B'esponimenti ≥ 6 darbiet oġġla minn dak kliniku uman f'pazjenti adulti b'ITP f'75 mg/kuljum u 3 darbiet oġġla 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-doži. B'esponimenti ≥ 4 darbiet minn dak kliniku uman f'pazjenti b'ITP f'75 mg/kuljum u darbtejn oġġla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC, il-katarretti kienu osservati fil-ġrieden wara 13-il ġimgħa u fil-firien wara 39 ġimgħa ta' għoti ta' doži. F'doži mhux ittollerati f'firien frieħ li kienu għadhom qed jerdgħu li ngħataw doži 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 frieh li ngħataw doži ttollerati 5 darbjet l-esponiment kliniku fil-bniedem f'pazjenti pedjatriċi b'ITP, ibbażat fuq l-AUC. Katarretti ma ġewx osservati fi klieb adulti wara 52 ġimgha ta' għoti ta' doži 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'doži ta' 25, 75 u 150 mg/kg/kuljum. L-effetti kienu anqas qawwija b'doži 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 darbjet oghla 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 ġimgha jew fil-klieb wara 52 ġimgha f'esponimenti 4 darbjet u darbtejn oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti b'ITP u 3 darbjet u darbtejn oghla 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.

Digenerazzjoni u/jew nekrozi tal-epatoċiti, ħafna drabi akkumpanjata minn židiet fl-enzimi tal-fwied fis-serum, kienet osservata fil-ġrieden, fil-firien u fil-klieb f'doži 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' doži lill-firien (28 ġimgha) u lill-klieb (52 ġimgha) f'4 darbjet jew darbtejn l-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti b'ITP u 3 darbjet jew darbtejn oghla 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'doži 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 darbjet oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC), tnaqqis fl-għadd tar-retikuloċiti u iperplasja rigenerattiva tal-eritrojdi fil-mudullun tal-għadam (firien biss) kienu osservati fl-istudji fuq perjodu qasir ta' żmien. Ma kien hemm l-ebda effetti li wiehed jinnuthom fuq il-massa taċ-ċelluli ħomor jew l-għadd tar-retikuloċiti wara għoti ta' doži sa 28 ġimgha fil-firien, 52 ġimgha fil-klieb u sentejn fil-ġrieden jew fil-firien bl-oghla doži ttollerati li kienu minn darbtejn sa 4 darbjet aktar mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u > darbtejn oghla 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 ġimgha fil-firien bid-doża mhux ittollerata tajjeb ta' 60 mg/kg/kuljum (6 darbjet jew 4 darbjet aktar mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u 3 darbjet oghla 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 darbjet jew darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u darbtejn oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum ibbażat fuq l-AUC.

Karċinogeniċità u mutaġeniċità

Eltrombopag ma kkawżax kanċer fil-ġrieden b'doži sa 75 mg/kg/kuljum jew fil-firien b'doži sa 40 mg/kg/kuljum (esponimenti sa 4 darbjet jew darbtejn aktar mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u darbtejn oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC). Eltrombopag ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'analizi ta' mutazzjoni fil-batterji jew f'żewġ analizi *in vivo* fil-firien (mikronukleju u sintezi tad-DNA mhux skedata, 10 darbjet jew 8 darbjet aktar mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u 7 darbjet oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum, ibbażat fuq is-C_{max}). Fl-analizi tal-limfoma tal-ġurdien *in vitro*, eltrombopag kien posittiv b'mod insinifikanti (żieda ta' < 3 darbjet aktar fil-frekwenza ta' mutazzjoni). Dawn is-sejbiet

in vitro u *in vivo* jissuġġerixxu li eltrombopag ma jgħallix riskju ta' effetti tossiku fuq il-ġeni fil-bnedmin.

Tossiċità riproduttiva

Eltrombopag m'affettwax il-fertilità fin-nisa, l-iżvilupp bikri tal-embriju jew l-iżvilupp 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-firien 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 oghla 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' fertilità fin-nisa u incidenza 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 oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'ITP f'75 mg/kuljum u darbtejn oghla 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-hlas jew it-treddiġh ta' firien nisa F_0 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 (F_1). Eltrombopag gie osservat fil-plażma ta' kull ġeru F_1 tal-far matul il-perjodu kollu ta' 22 siegħa ta' ittestjar wara l-ghoti tal-prodott mediċinali lil ommijiet F_0 , li jissuġġerixxi li l-esponiment tal-ġriewi tal-far għal eltrombopag x'aktarx isir permezz tat-treddiġh.

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 oghla mill-esponiment kliniku uman f'pazjenti b'HCV f'100 mg/kuljum, ibbażat fuq l-AUC) jew fototossiċità fl-għajnejn (≥ 4 drabi l-esponiment kliniku uman f'pazjenti adulti jew pedjatriċi b'ITP f'75 mg/kuljum u 3 darbiet oghla 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-ghoti ta' eltrombopag 75 mg. Dan tkejjel permezz ta' indici fototossiċi mdewwma. Madankollu, ir-riskju li jista' jkun hemm allergija mid-dawl ma jistax jiġi eskluż minhabba 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, gew 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. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E463)

Povidone

Sodium starch glycolate

Hydroxypropylcellulose

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Macrogol 3350 (E1521)

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E463)

Povidone

Sodium starch glycolate

Hydroxypropylcellulose

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Macrogol 3350 (E1521)

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E463)

Povidone

Sodium starch glycolate

Hydroxypropylcellulose

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Macrogol 3350 (E1521)

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide red (E172ii)

Iron oxide yellow (E172iii)

Indigo Carmine (E132)

Eltrombopag Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola

Magnesium stearate

Mannitol (E421)

Microcrystalline cellulose (E463)

Povidone

Sodium starch glycolate

Hydroxypropylcellulose

Kisja tal-pillola

Hypromellose (E464)

Macrogol 3350 (E1521)

Titanium dioxide (E171)

Talc (E553b)

Iron oxide red (E172ii)

Indigo Carmine (E132)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

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

Pilloli miksija b'rita

Folji tal-aluminju (PA/Alu/PVC/Alu) f'kartuna li fiha 14, 28 jew 84 pillola miksija b'rita u pakketti b'ħafna f'kartuna li fihom 84 (3 pakketti b'kartuna ta' 28) pillola miksija b'rita jew folji ta' doża waħda mtaqqba f' kartun ta' 14 x 1 jew 28 x 1 pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun 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-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

DUBLIN

L-Irlanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1869/001

EU/1/24/1869/002

EU/1/24/1869/003

EU/1/24/1869/004

EU/1/24/1869/017

EU/1/24/1869/018

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1869/005

EU/1/24/1869/006

EU/1/24/1869/007

EU/1/24/1869/008

EU/1/24/1869/019

EU/1/24/1869/020

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1869/009

EU/1/24/1869/010

EU/1/24/1869/011

EU/1/24/1869/012

EU/1/24/1869/021

EU/1/24/1869/022

Eltrombopag Viatris 75 mg pilloli miksija b'rita

EU/1/24/1869/013

EU/1/24/1869/014

EU/1/24/1869/015

EU/1/24/1869/016

EU/1/24/1869/023

EU/1/24/1869/024

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 12 ta' Diċembru 2024

Data tal-aħħar tiġdid: [JJ xahar SSSS]

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

[XX/SSSS]

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 GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.
Marathonos Ave. 95
Pikermi
Attiki
19009
Il-Greċja

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Hohe
Benzstrasse 1
61352 Bad Homburg v. d. Hohe
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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 OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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-tqeghid 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-tqeghid 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 minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' 12.5 mg - 14, 28, 84, 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viartis 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna li fihi 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/001 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/002 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/003 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/004 (Pakkett b'ħafna li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/017 (14 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/018 (28 x 1 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Kartuna għal 12.5 mg - Pakketti b'hafna ta' 84 (3 pakketti ta' 28 pillola miksija b'rita – minghajr il-kaxxa ċ-ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatris 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ghal 12.5 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatriis 12.5 mg pilloli

eltrombopag

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatriis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal 25 mg - 14, 28, 84, 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viartis 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna li fihi 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/005 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/006 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/007 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/008 (Pakkett b'hafna li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/019 (14 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/020 (28 x 1 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Kartuna għal 25 mg - Pakketti b'hafna ta' 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksijin b'rita – minghajr il-kaxxa ċ-ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatris 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ghal 25 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli

eltrombopag

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal 50 mg - 14, 28, 84, 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatrix 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

84 pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna li fihi 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/009 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/010 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/011 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/012(Pakkett b'hafna li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/021 (14 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/022 (28 x 1 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Kartuna għal 50 mg - Pakketti b'hafna ta' 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita – minghajr il-kaxxa ċ-ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viartis 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/012

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ghal 50 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli

eltrombopag

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viatris Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna għal 75 mg - 14, 28, 84, 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatrix 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

14-il pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita

Pakkett b'hafna li fihi 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita

14 x 1 pillola miksija b'rita

28 x 1 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/013 (14-il pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/014 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/015 (28 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/016 (Pakkett b'hafna li fih 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/023 (14 x 1 pillola miksija b'rita)
EU/1/24/1869/024 (28 x 1 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Eltrombopag Viartis 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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TAN-NOFS

Kartuna għal 75 mg - Pakketti b'hafna ta' 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksija b'rita – minghajr il-kaxxa ċ-ċelesti

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viatrix 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. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

28 pillola miksija b'rita. Jagħmel parti minn pakkett multiplu, ma jistgħux jinbiegħu separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
L-Irlanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/24/1869/016

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

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

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

Folja ghal 75 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Eltrombopag Viartis 75 mg pilloli

eltrombopag

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Viartis Limited

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Użu orali

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Eltrombopag Viatris 12.5 mg pilloli miksija b'rita

Eltrombopag Viatris 25 mg pilloli miksijin b'rita

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksijin b'rita

Eltrombopag Viatris 75 mg pilloli miksijin b'rita

eltrombopag

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Eltrombopag Viatris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Eltrombopag Viatris
3. Kif għandek tiehu Eltrombopag Viatris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Eltrombopag Viatris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Eltrombopag Viatrisu għalxiex jintuża

Eltrombopag Viatris fih eltrombopag, li jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejja agonisti tar-riċetturi ta' trombopoietin. Huwa jintuża biex jgħin it-tkattir ta' plejtlits fid-demem tiegħek. Plejtlits huma ċelluli tad-demem li jgħinu biex inaqqsu jew jilqgħu kontra l-fsada.

- Eltrombopag Viatris jintuża għall-kura ta' disturb fil-fsada msejjaħ tromboċitopenja immuni (primarja) (ITP) f'pazjenti ta' età minn sena 'l fuq li diġà ħadu medicini oħra (kortikosteroidi jew immunoglobulini) li ma ħadmx.

ITP hija kkawżata minn għadd baxx ta' plejtlits fid-demem (tromboċitopenja). 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-imnieher, fsada mill-ħanek u ma jkunux jistgħu jikkontrollaw il-fsada jekk jaqtgħu xi mkien jew iweġġgħu.

- Eltrombopag Viatris jista' jintuża wkoll għall-kura ta' għadd baxx tal-plejtlits (tromboċitopenja) f'adulti b'infazzjonijiet tal-virus tal-epatite C (HCV), jekk kellhom problemi bl-effetti sekondarji meta kienu qed jirċievu trattament b'interferon. Ħafna persuni bl-epatite C ikollhom għadd baxx ta' plejtlits, mhux biss bħala riżultat tal-marda, iżda wkoll minħabba xi wħud mill-medicini antivirali li jintużaw biex jittrattawha. Li tiehu Eltrombopag Viatris jista' jagħmilha aktar faċli għalik biex tlesti kors shih ta' medicini antivirali (peginterferon u ribavirin).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Eltrombopag Viatris

Tihux Eltrombopag Viatris

- jekk inti allergiku għal eltrombopag jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6 taħt '*X'fih Eltrombopag Viatris*').
 - Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk inti taħseb li dan japplika għalik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Eltrombopag Viatris

- 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-demem. Jekk it-tabib tieghek jikkunsidra li l-benefiċċji li tiehu Eltrombopag Viatris huma akbar mir-riskji, inti se tiġi mmonitorjat mill-qrib waqt it-trattament.
- jekk inti għandek **riskju ta' tagħqid tad-demem** fil-vini jew fl-arterji, jew inti taf li t-tagħqid tad-demem huwa komuni fil-familja tieghek.
Tista' tkun f'**riskju oghla ta' emboli tad-demem**:
 - hekk kif tikber fl-età
 - jekk kellek toqgħod fis-sodda għal tul ta' żmien
 - jekk għandek kanċer
 - jekk qed tiehu l-pillola kontraċettiva għall-kontroll tat-twelid jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni
 - jekk dan l-aħħar għamilt operazzjoni jew weġġajt fizikament
 - jekk għandek ħafna piż eċċessiv (obeżità)
 - jekk tpejjep
 - jekk għandek mard kroniku avanzat tal-fwied→ Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, **għid lit-tabib tieghek** qabel tibda l-kura. M'għandekx tiehu Eltrombopag Viatris sakemm it-tabib tieghek iqis li l-benefiċċji mistennija jegħlbu r-riskju ta' emboli tad-demem.
- jekk inti għandek **il-katarretti** (il-lenti tal-għajn tiċċajpar)
- jekk għandek **kundizzjoni ohra tad-demem**, bħas-sindromu majelodisplastiku (MDS). It-tabib tieghek se jwettaq testijiet biex jiċċekkja li m'għandekx din il-kundizzjoni tad-demem qabel ma' tibda Eltrombopag Viatris. Jekk għandek MDS u tiehu Eltrombopag Viatris, l-MDS tieghek jista' jaggrava.
→ Għid lit-tabib tieghek jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik

Eżamijiet tal-għajnejn

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

Inti se jkollok bżonn testijiet regolari

Qabel ma tibda tiehu Eltrombopag Viatris, it-tabib tieghek se jehodlok xi testijiet tad-demem biex jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demem tieghek inkluż il-plejtlits. Dawn it-testijiet se jiġu ripetuti kull tant żmien waqt li inti tkun qed tiehu l-medicina.

Testijiet tad-demem għall-funzjoni tal-fwied

Eltrombopag Viatris jista' jikkawża riżultati fit-testijiet tad-demem li jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fil-fwied - zieda ta' xi enzimi tal-fwied, b'mod speċjali transaminases ta' bilirubin u alanine / aspartate. Jekk qed tiehu kura abbażi ta' interferon flimkien ma' Eltrombopag Viatris għall-kura ta' għadd baxx ta' plejtlits minħabba l-epatite C, xi problemi tal-fwied jistgħu jaggravaw.

Se jsirulek testijiet tad-demem biex tiġi ċċekkjata l-funzjoni tal-fwied tieghek qabel ma inti tibda tiehu Eltrombopag Viatris u kull tant żmien waqt li tkun qed teħodha. Inti jista' jkollok bżonn tieqaf tiehu Eltrombopag Viatris jekk l-ammont ta' dawn is-sustanzi jiżdied wisq, jew jekk inti jkollok sintomi ohra ta' ħsara fil-fwied.

→ **Aqra l-informazzjoni 'Problemi fil-fwied' fis-sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett**

Testijiet tad-demem għall-għadd tal-plejtlits

Jekk tieqaf tiehu Eltrombopag Viatris, l-għadd tal-plejtlits fid-demem tieghek x'aktarx jerġa' jitbaxxa fi żmien diversi jiem. L-għadd tal-plejtlits se jiġi ssorveljat, u t-tabib tieghek se jiddiskuti mieghek prekawzjonijiet xierqa.

Għadd ta' plejtlits fid-demm għoli hafna jista' jżid ir-riskju ta' tagħqid tad-demm. Madankollu t-tagħqid tad-demm jista' jiffirma wkoll b'għadd normali jew anke b'għadd baxx ta' plejtlits. It-tabib tiegħek se jaġġusta d-doża tiegħek ta' Eltrombopag Viatris biex jiżgura li l-għadd tal-plejtlits tiegħek ma jgħolix wisq.



Ikseb għajnuna medika minnufih jekk inti jkollok kwalunkwe wieħed minn dawn is-sinjali ta' tghaqid tad-demm:

- **nefha, uġigh** jew sensitività f'**sieq wahda**
- **qtugh ta' nifs f'daqqa** wahda flimkien ma' uġigh qawwi fis-sider jew tehid tan-nifs mgħaġġel
- uġigh 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 Viatris 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 Viatris.

Kontrolli għal fsada diġestiva

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

Monitoraġġ tal-qalb

It-tabib tiegħek jista' jhoss il-htieġa li jimmonitorjalek qalbek matul il-kura b'Eltrombopag Viatris u li jagħmel test b'elettrokardjogramma (ECG - *electrocardiogram*).

Anzjani (65 sena u aktar)

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

Tfal u adolexxenti

Eltrombopag Viatris 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 C jew anemija aplastika severa.

Mediċini ohra u Eltrombopag Viatris

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta u vitamini.

Xi mediċini ta' kuljum jistgħu ma jaqblux ma' Eltrombopag Viatris –inkluz mediċini li jingħataw bir-riċetta jew mingħajrha u minerali. Dawn jinkludu:

- antaċidi li huma mediċini biex jikkuraw **indiġestjoni, hruq ta' stonku** jew **ulċeri fl-istonku** (ara wkoll '**Meta għandek tiehdu**' fis-sezzjoni 3)
 - mediċini msejha 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 haċid, kalċju, manjeżju, aluminju, selenju u żingu li jistgħu jinstabu f'**supplimenti tal-vitamini u l-minerali** (ara wkoll '**Meta għandek tiehdu**' fis-sezzjoni 3)
 - mediċini bħal methotrexate u topotecan, għall-kura tal-**kanċer**
- **Kellem lit-tabib tiegħek** jekk inti tiehu xi waħda minn dawn. Xi wħud minnhom m'għandhomx jittiehdu ma' Eltrombopag Viatris, jew id-doża jista' jkollha bżonn li tiġi aġġustata, jew inti jista' jkollok bżonn tibdel il-hin ta' meta teħodhom. It-tabib tiegħek se jeżamina l-mediċini li qed tiehu u jissuġġerixxi ohrajn xierqa minflok jekk ikun meħtieġ.

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

Jekk inti qed tiehu **kortikosteroidi, danazol**, u/jew **azathioprine** jista' jkollok bżonn tiehu doża aktar baxxa jew tieqaf tehdhom waqt li qed tiehu Eltrombopag Viatris.

Eltrombopag Viatris ma' ikel u xorb

Tihux Eltrombopag Viatris ma' ikel jew xorb magħmul mill-ħalib minħabba li l-kalċju fi prodotti magħmula mill-ħalib għandu effett fuq l-assorbiment tal-medicina. Għal aktar informazzjoni, ara '*Meta għandek tiegħu*' fis-sezzjoni 3.

Tqala u treddigh

Tużax Eltrombopag Viatris jekk inti tqila sakemm it-tabib tiegħek ma jirrakkomandax b'mod speċifiku. L-effett ta' Eltrombopag Viatris waqt it-tqala mhux 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' toqghod fuqu** waqt li tkun qed tiehu Eltrombopag Viatris, biex tilqa' kontra tqala.
- **Jekk inti xorta tohroġ tqila waqt il-kura** b'Eltrombopag Viatris, għid lit-tabib tiegħek.

Treddax waqt li inti tkun qed tiehu Eltrombopag Viatris. Mhuwiex magħruf jekk Eltrombopag Viatris jgħaddix għal ġol-ħalib tas-sider.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Eltrombopag Viatris jista' jġieghlek thossok 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 Viatris fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Eltrombopag Viatris

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Tibdilx id-doża jew l-iskeda għat-tehid ta' Eltrombopag Viatris sakemm it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek ma jagħtukx parir biex tagħmel dan. Waqt li tkun qed tiehu Eltrombopag Viatris, se tkun taħt il-kura ta' tabib b'esperjenza speċjalizzata fit-trattament tal-kondizzjoni tiegħek.

Kemm għandek tiehu

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 Viatris 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 Viatris kuljum.

Għall-epatite Ċ

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

Eltrombopag Viatris jista' jiehu ġimgha sa ġimagħtejn biex jahdem. Skont ir-rispons tiegħek għal Eltrombopag Viatris it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li d-doża ta' kuljum tiegħek tinbidel.

Kif ghandek tiehu l-pilloli

Ibla' l-pillola shiha, ma' ftit ilma.

Meta ghandek tiehdu

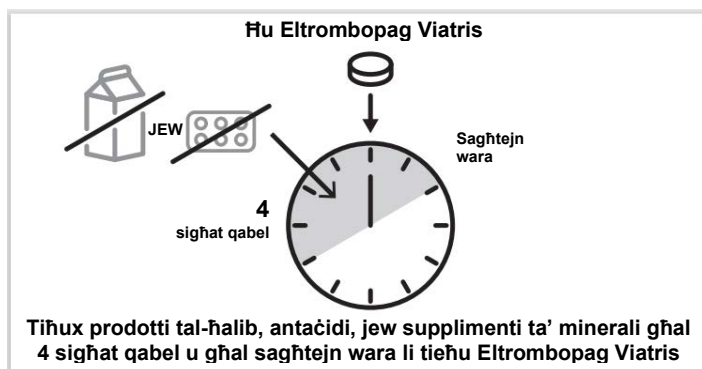
Kun cert/a li:

- fl-4 sigħat qabel ma tiehu Eltrombopag Viatris
- u fis-sagħtejn wara li tiehu Eltrombopag Viatris

Ma tiehu l-ebda wiehed minn dawn li ġejjin:

- **prodotti magħmula mill-ħalib** bħal pereżempju ġobon, ħalib, jogurt jew ġelat
- **ħalib u milk shakes**, xarbiet li fihom il-ħalib, jogurt jew krema
- **antaċidi**, tip ta' mediċina għall-indiġestjoni u l-hruq 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.



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

Jekk tiehu Eltrombopag Viatris aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar 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 tiehu Eltrombopag Viatris

Hu d-doża li jmiss tiegħek fil-ħin tas-soltu. M'għandekx tiehu aktar minn doża waħda ta' Eltrombopag Viatris f'jum wiehed.

Jekk tieqaf tiehu Eltrombopag Viatris

Tiqafx tiehu Eltrombopag Viatris 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 tbengil wara li twaqqaf il-kura*' fis-sezzjoni 4.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Sintomi li jehtieġu attenzjoni: ara tabib

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

Riskju oghla ta' emboli tad-demm

Xi persuni jista' jkollhom riskju oghla ta' emboli tad-demm, u mediċini bħal Eltrombopag Viatris 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.



Ikseb għajnuna medika minnufih jekk tiżviluppa sinjali u sintomi ta' embolu tad-demm, bħal:

- **nefha, uġigh, shana, hmura**, jew sensittività f'**sieq wahda**
- **qtugħ ta' nifs f'daqqa**, speċjalment flimkien ma' uġigh qawwi fis-sider jew nifs mgħaġġel
- uġigh addominali (fl-istonku), addome minfuq, demm fl-ippurgar tiegħek.

Problemi fil-fwied

Eltrombopag Viatris 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 isehħu 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 (suffeġra)
- **awrina** abnormalment **skura**
- **għid lit-tabib tiegħek minnufih.**

Fsada jew tbengil wara li twaqqaf il-kura

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

→ **Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi fsada jew tbengil wara li twaqqaf Eltrombopag Viatris.**

Xi persuni ikollhom **fsada fis-sistema diġestiva** wara li jiefqu jiehdu peginterferon, ribavirin, u Eltrombopag Viatris. 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 mithun
- **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 Viatris f'pazjenti adulti b'ITP:

Effetti sekondarji komuni hafna

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

- riħ komuni
- thossok imdardar (nawsja)
- dijarea
- sogħla
- infezzjoni fl-immieher, fis-sinosis, fil-griżmejn u fil-passaġġi respiratorji ta' fuq (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- uġigh fid-dahar

Effetti sekondari komuni hafna li jistghu jidhru fit-testijiet tad-demmm:

- zieda fl-enzimi fil-fwied (alanine aminotransferase (ALT))

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistghu jaffettwaw **sa** persuna **wahda minn kull 10:**

- ugigh fil-muskoli, spażmi fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- ugigh fl-ghadam
- perjodu mestrwali qawwi
- ugigh fil-grizmejn u skonfort meta tibra'
- problemi fl-ghajnejn inkluz test anormali fl-ghajnejn, ghajnejn xotti, ugigh fl-ghajnejn u vista mčajpra
- rimettar
- rih (influenza)
- ħżiża
- pulmonite
- irritazzjoni u infjammazzjoni (nefha) tas-sinuses
- infjammazzjoni (nefha) u infezzjoni tal-infezzjoni tat-tunsilli
- infezzjoni tal-pulmuni, is-sinuses, l-imnieher u l-grizmejn
- infjammazzjoni tat-tessut tal-ħanek
- nuqqas ta' aptit
- sensazzjoni ta' tingiz jew tmemnim, bħal meta xi hadd ikun qiegħed iniggżek bil-labar
- tnaqqis fis-sensazzjonijiet tal-ġilda
- thossok bi ngħas
- ugigh fil-widnejn
- ugigh, nefha u sensitività f'wahda minn saqajk (normalment il-pexxun tar-rigel) bi shana fil-parti tal-ġilda affettwata (sinjali ta' embolu tad-demmm fil-vini fil-fond)
- nefha lokalizzata mimlija bid-demmm minn qasma go vina (tbengila)
- fwawar
- problemi fil-ħalq inkluzi ħalq xott, ugigh fil-grizmejn, ilsien sensitiv, fsada mill-ħanek, ulċeri fil-ħalq
- imnieher iqattar
- ugigh fis-snien
- ugigh addominali
- funzjoni mhux normali tal-fwied
- tibdiliet fil-ġilda li jinkludu, ħruġ eċċessiv ta' gharaq, raxx imqabbeż u bil-ħakk, tbajja' homor, tibdiliet fid-dehra tal-ġilda
- telf ta' xagħar
- awrina bir-ragħwa jew bil-bżiezaq (sinjali ta' proteina fl-awrina)
- deni, thoss is-shana
- ugigh fis-sider
- thossok dgħajjed/dgħajfa
- problemi biex torqod, dipressjoni
- emigranja
- tnaqqis fil-vista
- sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertigini)
- gass

Effetti sekondarji komuni li jistghu jidhru fit-testijiet tad-demmm:

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli homor tad-demmm (anemija)
- tnaqqas fl-ghadd ta' plejtlits (tromboċitopenja)
- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-demmm
- tnaqqis fil-livell ta' emoglobina
- zieda fl-ghadd ta' eosinofili
- zieda fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-demmm (lewkoċitosi)

- zieda fil-livelli ta' uric acid
- tnaqqis fil-livelli ta' potassju
- zieda fil-livelli ta' kreatinina
- zieda fil-livelli ta' alkaline phosphatase
- zieda fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST))
- zieda fil-bilirubin fid-demmm (sustanza li jipproduciha l-fwied)
- zieda fil-livelli ta' xi proteini

Effetti sekondarji mhux komuni

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

- reazzjoni allergika
- interruzzjoni tal-provvista tad-demmm lejn parti mill-qalb
- qtugħ ta' nifs f'daqqa wahda, speċjalment meta jsehh flimkien ma' ugiħ qawwi fis-sider u/jew teħid tan-nifs mġaġġel, li jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fil-pulmun (ara '**Riskju oġħla ta' emboli tad-demmm**' aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- it-telf tal-funzjoni ta' parti mill-pulmun ikkawżata minn sadda f'arterja tal-pulmun
- ugiħ, nefħa, u/jew ħmura possibbli madwar vina li jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm ġo vina
- sfurija tal-ġilda u/jew ugiħ addominali li jistgħu jkunu sinjali ta' sadd fl-apparat tal-bila, lezzjoni fuq il-fwied, ħsara fil-fwied minħabba infjammazzjoni (ara '**Problemi fil-fwied**' aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- ħsara fil-fwied minħabba medikazzjoni
- qalb tħabbat tġaġġel aktar mis-soltu, qalb tħabbat b'mod irregolari, il-ġilda jkollha kulur jagħti fil-blu, disturb fir-ritmu tal-qalb (titwil tal-QT) li jistgħu jkunu sinjali ta' disturb relatat mal-qalb jew mal-kanali tad-demmm
- embolu tad-demmm
- fwawar
- ġogi minfuħin u juġġu kkawżati minn uric acid (gota)
- nuqqas ta' interess, tibdil fil-burdata, biki li ma tkunx tista' twaqqaf, jew li jsehh f'waqtiet mhux mistennija
- problemi bil-bilanċ, bit-taħdit u bil-funzjoni tan-nervituri, tregħid
- sensazzjonijiet fil-ġilda ta' wgiħ jew mhux normali
- paralizi fuq naħa wahda tal-ġisem
- emigranja b'awra
- ħsara fin-nervituri
- dilatazzjoni jew nefħa tal-kanali tad-demmm li jikkawżaw ugiħ ta' ras
- problemi bl-ġhajnejn inkluż zieda fil-produzzjoni ta' dmugħ, lenti mċajpra fl-ġhajn (katarretta), fsada fir-retina, ġhajnejn xotti
- problemi bl-immieher, bil-grizmejn u bis-sinuses, problemi bit-teħid tan-nifs waqt l-irqad
- infafet/ugigh fil-ħalq u fil-grizmejn
- 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, ugiħ fl-ilsien, fsada mill-ħniek, skumdità fil-ħalq
- ħarqa tax-xemx
- tħoss is-šhana, tħossok ansjuż/a
- ħmura jew nefħa madwar ferita
- ħruġ ta' demm madwar katiter (jekk preżenti) fil-ġilda
- sensazzjoni ta' oġġett li mhux suppost qieghed hemm
- problemi bil-kliewi li jinkludu infjammazzjoni tal-kilwa, tġhaddi l-awrina b'mod eċċessiv billejl, insuffiċjenza tal-kliewi, ċelluli bojod fl-awrina
- ġharaq 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-demem
- preżenza ta' ċelloli bojod tad-demem li jkunu qegħdin jiżviluppaw li tista' tindika ċertu mard
- żieda fl-ġhadd ta' plejtlits
- tnaqqis fil-livelli tal-kalcju
- tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija) ikkawżat minn qerda eċċessiva ta' ċelloli ħomor tad-demem (anemija emolitika)
- żieda fl-ġhadd ta' majeloċiti
- żieda fil-band neutrophils
- żieda tal-urea fid-demem
- żieda fil-livelli ta' proteina fl-awrina
- żieda fil-livelli ta' albumina fid-demem
- żieda fil-livelli ta' proteina totali
- tnaqqis fil-livelli ta' albumina fid-demem
- żieda fil-pH tal-awrina
- żieda fil-livell ta' emoglobina

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b'Eltrombopag Viatris 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 hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn** tifel/tifla **wiehed/wahda minn kull 10:**

- infezzjoni fl-immieher, fis-sinosis, fil-grizmejn u fil-passaġġi respiratorji ta' fuq, riħ komuni (infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq)
- dijarea
- uġiġħ addominali
- sogħla
- temperatura għolja
- thossok imdardar (nawsja)

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa** tifel/tifla **wiehed/wahda minn kull 10:**

- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ fis-snien
- uġiġħ fl-immieher u fil-grizmejn
- ħakk fl-immieher, immieher iqattar jew imblukkat
- uġiġħ fil-grizmejn, immieher iqattar, kongestjoni fl-immieher u għatis
- problemi fil-ħalq inklużi ħalq xott, uġiġħ fil-grizmejn, ilsien sensittiv, fsada mill-ħniek, ulċeri fil-ħalq

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

Effetti sekondarji komuni hafna

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

- uġiġħ ta' ras
- telf ta' aptit
- sogħla
- thossok imdardar/imdardra (nawsja), dijarea

- uġiġh fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- ħakk
- thossok għajjen/a
- deni
- telf ta' xagħar mhux tas-soltu
- thossok bla saħħa
- mard qisu influwenza
- nefha fl-idejn jew is-saqajn
- tertir ta' bard

Effetti sekondari komuni hafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demem:

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli homor tad-demem (anemija)

Effetti sekondarji komuni

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

- infezzjoni tas-sistema tal-awrina
- infjammazzjoni tal-passaġġi tal-imnieher, tal-grizmejn u tal-ħalq, sintomi bħal tal-influwenza, ħalq xott, ħalq misluh jew infjammata, uġiġh fis-sniien
- 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
- tnefnim jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn
- deni, uġiġh ta' ras
- problemi fl-ghajnejn, li jinkludu lenti mċajpra fl-ghajn (katarretta), ghajn xotta, depożiti sofor żgħar fir-retina, sfurija tal-abjad tal-ghajnejn
- demm fil-ħanek
- sensazzjoni li kollox qed idur bik (vertiġini)
- taħbit mgħaġġel jew irregolari tal-qalb (palpitazzjonijiet), qtugħ ta' nifs
- sogħla bil-bili, imnieher iqattar, influwenza, ħziża, uġiġh fil-grizmejn u skumdità meta tibla'
- problemi fis-sistema diġestiva, li jinkludu rimettar, uġiġh fl-istonku, indigestjoni, stitikezza, stonku minfuħ, disturbi fit-togħma, murliti (emorroġdi), uġiġh/skumdità fl-istonku, nefha fil-kanali tad-demem u fsada fl-esofagu
- uġiġh fis-sniien
- problemi fil-fwied, inkluz tumur fil-fwied, sfurija tal-abjad tal-ghajnejn jew tal-gilda (sufferja), ħsara fil-fwied minhabba medikazzjoni (ara '**Problemi fil-fwied**' aktar kmieni fis-sezzjoni 4)
- tibdil fil-gilda, li jinkludu raxx, gilda xotta, ekżema, ħmura tal-gilda, ħakk, ħruġ eċċessiv ta' għaraq, tkabbir mhux tas-soltu fuq il-gilda, telf ta' xagħar
- uġiġh fil-gogi, uġiġh fid-dahar, uġiġh fl-ghadam, uġiġh fl-estrematajiet (fid-dirghajn, fir-riglejn, fl-idejn jew fis-saqajn), spażmi fil-muskoli
- irritabilità, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali, reazzjoni tal-gilda bħal ħmura jew nefha u wġiġh fis-sit tal-injezzjoni, uġiġh u skonfort fis-sider, akkumulazzjoni ta' fluwidu fil-ġisem jew fl-estrematajiet li tikkawża nefha
- infezzjoni fl-imnieher, fis-sinosis, fil-grizmejn 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-demem:

- zieda fiz-zokkor fid-demem (glukosju)
- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelloli bojod tad-demem
- tnaqqis fl-ghadd ta' newtrofili
- tnaqqis fil-livell tal-albumina fid-demem
- tnaqqis fil-livell tal-emoglobina

- zieda fil-livelli ta' bilirubin fid-demmm (sustanza prodotta mill-fwied)
- tibdil fl-enzimi li jikkontrollaw it-tagħqid tad-demmm

Effetti sekondarji mhux komuni

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

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

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li kellhom rabta mal-kura b'Eltrombopag Viatris f'pazienti 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 hafna

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

- sogħla
- uġiġħ ta' ras
- uġiġħ fil-ħalq u fil-grizmejn
- dijarea
- thossok imdardar/imdardra (nawsja)
- uġiġħ fil-ġogi (artralġja)
- uġiġħ fl-estremityajiet (dirgħajn, riġlejn, idejn u saqajn)
- sturdament
- thossok għajjen hafna
- deni
- tertir ta' bard
- ħakk fl-għajnejn
- infafet fil-ħalq
- demm fil-ħanek
- uġiġħ addominali
- spażmi fil-muskoli

Effetti sekondarji komuni hafna li jistgħu jidhru fit-testijiet tad-demmm

- tibdil anormali fiċ-ċelloli tal-mudullun tiegħek
- zieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase (AST))

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna **wahda minn kull 10**.

- ansjetà
- dipressjoni
- tkexxix ta' bard
- thossok 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-imnieher
- problemi fis-sistema diġestiva inkluż diffikultà biex tibra', uġiġ fil-ħalq, nefha fl-ilsien, rimettar, telf ta' aptit, skumdità/uġiġ fl-istonku, stonku minfuħ, bass/gass, stitikezza, disturb fil-motilità intestinali li jista' jikkawża stitikezza, thossok minfuħ/a, dijarea u/jew sintomi msemija 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
- uġiġ fid-dahar
- uġiġ fil-muskoli
- uġiġ fl-ghadam
- thossok dgħajef (astenja)
- nefha fin-naha ta' isfel tar-riglejn minhabba li jingemgħu l-fluwidi
- lewn mhux normali tal-awrina
- ma jibqax jgħaddi demm għall-milsa (infart tal-milsa)
- imnieher iqattar

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

- zieda tal-enzimi minhabba tkissir tal-muskoli (fosfokinasi tal-kreatina)
- akkumulazzjoni ta' ħadid fil-ġisem (zieda fil-livell tal-ħadid)
- tnaqqis fil-livell taz-zokkor fid-demm (ipoglicemija)
- zieda 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 minhabba medikazzjoni

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwix elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Eltrombopag Viatris

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

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

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqs lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Eltrombopag Viatris

Is-sustanza attiva f' Eltrombopag Viatris 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 mhux attivi l-oħra huma: hypromellose (E464), macrogol 3350 (E1521), magnesium stearate, mannitol (E421), microcrystalline cellulose (E463), povidone, sodium starch glycolate, titanium dioxide (E171), hydroxypropylcellulose, talc (E553b).

Eltrombopag Viatris 50 mg pilloli miksija b'rita fihom ukoll iron oxide red (E172ii), u iron oxide yellow (E172iii) u indigo carmine (E132).

Eltrombopag Viatris 75 mg film-coated tablets also contain iron oxide red (E172ii) u indigo carmine (E132).

Kif jidher Eltrombopag Viatrisu l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli miksija b'rita (pilloli) Eltrombopag Viatris 12.5 mg huma bojod, tondi, konvessi fuq iż-żewġ naħat u mnaqqxin b' 'L' fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) Eltrombopag Viatris 25 mg huma bojod, tondi, konvessi fuq iż-żewġ naħat u mnaqqxin b' '25' fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) Eltrombopag Viatris 50 mg huma kannella, tondi, konvessi fuq iż-żewġ naħat u mnaqqxin b' '50' fuq naħa waħda.

Il-pilloli miksijin b'rita (pilloli) Eltrombopag Viatris 75 mg huma roża, tondi, konvessi fuq iż-żewġ naħat u mnaqqxin b' '75' fuq naħa waħda.

Huma jiġu fornuti f'folji tal-aluminju f'kartuna li fiha 14, 28 jew 84 pillola miksijin b'rita u pakketti b'hafna li fihom 84 (3 pakketti ta' 28) pillola miksijin b'rita jew folji ta' l-aluminju b' doża waħda f' kartuna li fiha 14 x 1 jew 28 x 1 pillola waħda miksija b'rita..

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Viatris Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, L-Irlanda

Manifattur(i)

ELPEN Pharmaceutical Co. Inc.

Marathonos Ave. 95, Pikermi, Attiki, 19009, Il-Greċja

Mylan Germany GmbH

Zweigniederlassung Bad Homburg v.d. Höhe, Benzstrasse 1, 61352 Bad Homburg v. d. Höhe, Il-Germanja

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

België/Belgique/Belgien

Viatris

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB

Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД

Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatis CZ s.r.o.

Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatis ApS

Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatis Healthcare GmbH

Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas. Ltd

Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd

Τηλ: +357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: +371 676 055 80

Luxembourg/Luxemburg

Viatis

Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatis Healthcare Kft.

Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV

Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: +43 1 86390

Polska

Viatis Healthcare Sp. Z.o.o.

Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.

Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: +46 (0)8 630 19 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' [XX/SSSS].

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.