

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 12,5 mg comprimate filmate
Revolade 25 mg comprimate filmate
Revolade 50 mg comprimate filmate
Revolade 75 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 12,5 mg eltrombopag.

Revolade 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

Revolade 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 50 mg eltrombopag.

Revolade 75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 75 mg eltrombopag.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate filmate.

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, (aproximativ 7,9 mm în diametru), marcate cu „GS MZ1” și cu „12,5” pe una dintre fețe.

Revolade 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare albă, (aproximativ 10,3 mm în diametru), marcate cu „GS NX3” și cu „25” pe una dintre fețe.

Revolade 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare maronie, (aproximativ 10,3 mm în diametru), marcate cu „GS UFU” și cu „50” pe una dintre fețe on one side.

Revolade 75 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, (aproximativ 10,3 mm în diametru), marcate cu „GS FFS” și cu „75” pe una dintre fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților pediatrici cu vârsta de 1 an și peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), la care au trecut 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu infecție cu virusul hepatic C (VHC) pentru tratamentul trombocitopeniei, în situațiile în care gradul de trombocitopenie este factorul principal care împiedică inițierea sau limitează posibilitatea menținerii unei terapii optime pe bază de interferon (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice sau în tratamentul hepatitei cronice C și al complicațiilor acesteia.

Doze

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

Pulberea pentru suspensie orală poate determina o expunere mai mare la eltrombopag decât comprimatele (vezi pct. 5.2). Când se trece de la comprimate la pulberea pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni.

Trombocitopenie imună (primară)

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi.

Monitorizarea și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite, așa cum este prezentat în Tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Tabelul 1 Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu TIP

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
$< 50\,000/\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ până la $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.
* La pacienții cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi. ♦ La pacienții cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.	

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.

Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie asociată hepatitei cronice C (VHC)

Atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu medicamente antivirale se recomandă consultarea informațiilor complete pentru prescriere a medicamentelor respective administrate concomitent pentru detalii complete privind informațiile de siguranță relevante și contraindicații.

În general, în studiile clinice, numărul de trombocite a început să crească în decurs de 1 săptămână de la inițierea terapiei cu eltrombopag. Obiectivul tratamentului cu eltrombopag trebuie să fie obținerea valorilor minime de trombocite necesare pentru inițierea terapiei antivirale, conform recomandărilor din practica clinică. Pe parcursul terapiei antivirale, obiectivul tratamentului trebuie să fie menținerea numărului de trombocite la o valoare care să prevină riscul de hemoragii, în mod normal în jurul valorii de 50 000-75 000/ μ l. Trebuie să se evite un număr de trombocite >75 000/ μ l. Trebuie utilizată cea mai mică doză de eltrombopag necesară pentru atingerea valorilor țintă. Ajustarea dozei se va face în funcție de răspunsul trombocitar.

Doza inițială

Terapia cu eltrombopag trebuie inițiată la o doză de 25 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu VHC din Asia de Est sau Asia de Sud-Est sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

Monitorizarea și ajustarea dozei

Doza de eltrombopag se va ajusta în trepte de 25 mg la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar pentru a atinge numărul țintă de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale. Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal înainte de inițierea terapiei antivirale. Este posibil ca la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite să scadă, așadar trebuie evitate reducerile imediate ale dozei de eltrombopag (vezi Tabelul 2).

În timpul terapiei antivirale, doza de eltrombopag se va ajusta după caz pentru a evita scăderea dozei de peginterferon din cauza scăderii numărului de trombocite care poate supune pacienții unui risc de hemoragii (vezi Tabelul 2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal în timpul terapiei antivirale până când se atinge un număr stabil de trombocite, de obicei în jur de 50 000-75 000/ μ l. Ulterior trebuie efectuată lunar hemoleucograma completă inclusiv număratoarea trombocitară și trebuie să se obțină frotiul de sânge periferic. Trebuie avute în vedere scăderi ale dozei zilnice în trepte de 25 mg în cazul în care numărul de trombocite depășește valoarea țintă. Se recomandă să se aștepte 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei.

Nu trebuie să se depășească o doză de 100 mg eltrombopag administrată o dată pe zi.

Tabelul 2 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacenți cu VHC în timpul terapiei antivirale

Numărul de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μ l după minimum 2 săptămâni de terapie	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 100 mg/zi.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ și $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$	Utilizați cea mai mică doză de eltrombopag, după caz, pentru a evita scăderea dozei de peginterferon
$>100\ 000/\mu\text{l}$ și $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Scădeți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei [*] .
$>150\ 000/\mu\text{l}$	Opriti tratamentul cu eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor de două ori, săptămânal. După ce numărul de trombocite este $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, reluați terapia cu o scădere a dozei zilnice de 25 mg [*] .
[*] în cazul pacienților cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată pe zi, trebuie avută în vedere reluarea terapiei la o doză de 25 mg o dată la două zile. [*] la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite poate scădea, în consecință trebuie evitate scăderile imediate ale dozei de eltrombopag.	

Întreruperea terapiei

Dacă după 2 săptămâni de terapie cu eltrombopag la doza de 100 mg nu se obține numărul de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale, tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt.

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt la finalizarea terapiei antivirale dacă nu există o altă justificare pentru continuarea acestuia. Tratamentul trebuie de asemenea întrerupt în cazul unor creșteri excesive ale numărului de trombocite sau al unor anomalii importante ale analizelor funcției hepatice.

Anemie aplastică severă

Schema inițială de dozare

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag (vezi pct. 5.1). Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 3.

Tabelul 3 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacienții cu anemie aplastică severă

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μl după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ la $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150 000/ μl la $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250 000/ μl	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

Reducerea dozei la pacienții cu răspuns pe trei linii (leucocite, hematii și trombocite)

La pacienții care obțin un răspuns pe trei linii, inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%.

Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate. Dacă numărul de trombocite scade la <30 000/ μl , hemoglobina scade la <9 g/dl sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) la <0,5 x 10⁹/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă anterioară.

Întreruperea terapiei

Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată (vezi pct. 4.4 și 4.8). În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din Tabelul 3) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară (vezi pct. 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă (vezi pct. 4.4).

Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cronică și insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 6). La pacienții cu VHC cronică și la pacienții cu AAS cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat la o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 2 săptămâni înainte de creșterea dozei.

Există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică și evenimente tromboembolice (ET), la pacienții cu trombocitopenie cu boală hepatică cronică avansată tratați cu eltrombopag în vederea pregătirii pentru proceduri invazive sau la pacienții cu VHC cărora li se administrează terapie antivirală (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Persoane vârstnice

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 65 de ani și nu există experiență la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 85 de ani. În studiile clinice cu eltrombopag, per global nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța eltrombopag la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani față de pacienții mai tineri. Din experiența clinică raportată nu s-au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici (vezi pct. 5.2).

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu VHC și AAS și cu vârsta peste 75 de ani. Se recomandă prudență în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți originari din Asia de Est/Sud-Est

În cazul pacienților adulți și copii originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Numărul de trombocite al pacientului trebuie să fie monitorizat în continuare și trebuie urmate criteriile standard pentru ajustarea ulterioară a dozei.

Copii și adolescenți

Revolade nu este recomandat la copiii cu TIP, cu vârsta sub 1 an, din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea.

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la copii și adolescenți (<18 ani) cu trombocitopenie cronică asociată cu VHC nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la copii și adolescenți (<18 ani) cu AAS nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimatele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse care conțin cationi polivalenți (de exemplu, fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc), precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul tratamentului cu eltrombopag în asociere cu terapie pe bază de interferon la pacienți cu trombocitopenie cu VHC cu boală hepatică cronică avansată, definită prin valori scăzute ale albuminei ≤ 35 g/l sau scor MELD (model pentru boală hepatică în stadiu terminal) ≥ 10 , există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică cu potențial letal și evenimente tromboembolice. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul de pacienți care atingeau răspunsul virusologic susținut (RVS) comparativ cu placebo au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu o valoare inițială a albuminei ≤ 35 g/l) comparativ cu grupul în totalitate. La acești pacienți, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat doar de medici cu experiență în tratamentul bolii hepatice avansate asociate VHC, și doar atunci când riscul de trombocitopenie sau de amânare a terapiei antivirale justifică intervenția. Dacă tratamentul este considerat a fi indicat din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Asocierea cu agenți antivirali cu acțiune directă

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea în asociere cu agenți antivirali cu acțiune directă aprobați pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHC.

Riscul de hepatotoxicitate

Administrarea eltrombopag poate determina valori anormale ale analizelor funcției hepatice și hepatotoxicitate severă, care poate avea potențial fatal (vezi pct. 4.8).

Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe. Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau ≥ 3 x față de valorile inițiale, sau >5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau

- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.

Administrarea eltrombopag la pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie să se facă cu precauție. La pacienții cu TIP și AAS trebuie folosită o doză inițială mai mică de eltrombopag. Este necesară o monitorizare atentă în cazul administrării la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Decompensare hepatică (utilizare cu interferon)

Decompensarea hepatică în cazul pacienților cu hepatită cronică C: este necesară monitorizare la pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 la momentul inițial.

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză hepatică pot prezenta risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează terapie cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, peritonită bacteriană spontană) au apărut mai frecvent în brațul de tratament cu eltrombopag (11%) decât în grupul la care s-a administrat placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu un scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul care a obținut RVS comparativ cu placebo, au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu valori inițiale de albumină ≤ 35 g/l), comparativ cu grupul per ansamblu. Eltrombopag trebuie administrat la astfel de pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de decompensare hepatică. Pentru criteriile de întrerupere a tratamentului consultați informațiile de prescriere ale interferonului respectiv. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă terapia antivirală este oprită ca urmare a decompensării hepatice.

Complicații trombotice/tromboembolice

În studiile controlate la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cărora li s-a administrat tratament pe bază de interferon ($n=1\ 439$), 38 din 955 pacienți (4%) tratați cu eltrombopag și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Complicațiile trombotice/tromboembolice au inclus atât evenimente venoase cât și arteriale. Majoritatea evenimentelor tromboembolice nu au fost grave și s-au remis până la sfârșitul studiului. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag comparativ cu $<1\%$ pentru placebo). Nu a fost observată o relație temporală specifică între începutul tratamentului și evenimentele tromboembolice. Pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 , au prezentat un risc de două ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai ridicate de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani au avut un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri. Eltrombopag trebuie administrat la acești pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de evenimente tromboembolice.

Riscul evenimentelor tromboembolice este crescut în cazul pacienților cu boli cronice hepatice tratați cu eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni în vederea pregătirii pentru proceduri invazive. Șase din cei 143 de pacienți adulți (4%) cu boli hepatice cronice tratați cu eltrombopag au prezentat evenimente tromboembolice (toate la nivelul sistemului venos portal) și doi din 145 (1%) de pacienți din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice (un eveniment tromboembolic la nivelul sistemului portal venos și un infarct de miocard). Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat o complicație trombotică la un număr de trombocite $>200\ 000/\mu\text{l}$ și la 30 de zile de la ultima doză de eltrombopag. Eltrombopag nu este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu boală hepatică cronică ca pregătire pentru proceduri invazive.

În studiile clinice cu eltrombopag la pacienți cu TIP au fost observate evenimente tromboembolice la valori scăzute și normale ale numărului de trombocite. Este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism incluzând, dar fără a se limita la factori de risc congenitali (de exemplu Factor V Leiden) sau dobândiți (de exemplu deficit de ATIII, sindrom antifosfolipidic), vârsta înaintată, perioade prelungite de imobilizare, afecțiuni maligne, utilizarea de contraceptive sau terapii de substituție hormonală, intervenții chirurgicale/traumatisme, obezitatea și fumatul. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție și trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu eltrombopag dacă numărul de trombocite depășește valorile țintă (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu/risc trebuie luat în considerare la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice de orice etiologie.

Nu a fost identificat niciun caz de evenimente tromboembolice într-un studiu clinic privind AAS refractară. Totuși, riscul apariției acestor evenimente nu poate fi exclus la această categorie de pacienți din cauza numărului limitat de pacienți expuși. Date fiind faptul că, la pacienții cu AAS, este indicată cea mai mare doză autorizată (150 mg/zi) și natura reacției, la această categorie de pacienți pot fi anticipate evenimente tromboembolice.

Eltrombopag nu trebuie utilizat la pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală. Atunci când tratamentul este considerat adecvat, este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemoragia după întreruperea eltrombopag

La întreruperea tratamentului cu eltrombopag, este probabil să reapară trombocitopenia. După întreruperea administrării eltrombopag, la majoritatea pacienților numărul de trombocite revine la nivelurile inițiale în decurs de 2 săptămâni, ceea ce crește riscul de hemoragie și, în unele cazuri, poate duce la hemoragie. Acest risc este crescut dacă tratamentul cu eltrombopag este întrerupt în prezența anticoagulantelor sau a medicamentelor antiplachetare. Se recomandă ca, în cazul întreruperii tratamentului cu eltrombopag, tratamentul TIP să fie reluat conform ghidurilor actuale de tratament. Atitudinea terapeutică suplimentară poate include întreruperea tratamentului cu anticoagulante și/sau antiagregante plachetare, antagonizarea activității anticoagulante sau plachetare. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu eltrombopag.

În studiile clinice în VHC, a fost raportată o incidență mai mare de hemoragii gastro-intestinale, inclusiv cazurile grave și letale, după întreruperea terapiei cu peginterferon, ribavirină și eltrombopag. După întreruperea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru orice semne sau simptome de hemoragie gastro-intestinală.

Formarea de reticulină în măduva osoasă și riscul de fibroză medulară

Eltrombopag poate crește riscul de dezvoltare sau progresie a fibrelor de reticulină în măduva osoasă. Relevanța acestei observații, ca și în cazul altor agonști ai receptorului trombopoietinei (R-TPO), nu a fost încă stabilită.

Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare. După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară. Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii). Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Există o posibilitate teoretică că agoniștii R-TPO pot stimula progresia neoplaziilor hematologice existente, cum este SMD. Agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) sunt factori de creștere care duc la multiplicarea celulelor progenitoare trombopoietice, diferențierea și producerea trombocitelor. Receptorul TPO este exprimat predominant pe suprafața celulelor liniei mieloidă.

În cadrul studiilor clinice cu agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) la pacienții cu SMD, au fost observate cazuri de creșteri trecătoare ale numărului celulelor blastice și au fost raportate agravări ale cazurilor de SMD cu evoluție către leucemie mieloidă acută (LMA).

Diagnosticul de TIP sau de AAS în cazul adulților și pacienților vârstnici trebuie confirmat prin excluderea altor patologii cărora li se asociază trombocitopenia, în special trebuie exclus diagnosticul de SMD. Se recomandă efectuarea unui aspirat de măduvă osoasă și a unei biopsii pe durata bolii și a tratamentului, mai ales în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și în cazul pacienților cu afectare sistemică sau care au semne și simptome neobișnuite, cum sunt creșteri ale numărului celulelor blastice periferice.

Eficacitatea și siguranța Revolade nu au fost stabilite în tratamentul trombocitopeniei cauzate de SMD. Revolade nu trebuie utilizat, în afara studiilor clinice, pentru trombocitopenia indusă de SMD sau pentru orice altă cauză de trombocitopenie cu excepția indicațiilor aprobate.

Anomalii citogenetice și progresia la SMD/LMA la pacienții cu AAS

Se cunoaște că anomaliile citogenetice apar la pacienții cu AAS. Nu se cunoaște dacă eltrombopag crește riscul apariției anomaliilor citogenetice la pacienții cu AAS. În studiul clinic de fază II privind AAS refractară și eltrombopag, în care s-a administrat o doză inițială de 50 mg/ml (crescut la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi), (ELT112523) incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienți adulți [7/41 (4 dintre aceștia prezentau modificări la nivelul cromozomului 7)]. Timpul median până la o anomalie citogenetică a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag la o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența noilor anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (3 dintre aceștia au prezentat modificări la nivelul cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

În studiile clinice cu eltrombopag în AAS, 4% dintre pacienți (5/133) au fost diagnosticați cu SMD. Timpul median până la diagnosticare a fost de 3 luni de la începerea tratamentului cu eltrombopag.

Pentru pacienții cu AAS refractari la terapia imunosupresoare sau cărora li s-a administrat anterior terapie imunosupresoare în exces, se recomandă examinarea măduvei osoase cu studii de citogenetică înaintea inițierii tratamentului cu eltrombopag, la 3 luni de tratament și la alte 6 luni, ulterior. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie evaluat dacă este adecvată continuarea administrării eltrombopag.

Modificări oculare

Cataracta a fost observată în studiile toxicologice cu eltrombopag la rozătoare (vezi pct. 5.3). În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC tratați cu interferon (n=1 439), progresia cataractei/cataractelor preexistente(e) la momentul inițial sau cataracte nou apărute au fost raportate la 8% din grupul de tratament cu eltrombopag și la 5% din grupul placebo. La pacienții cu VHC tratați cu interferon, ribavirină și eltrombopag au fost raportate hemoragiile retiniene, cea mai mare parte de gradul 1 sau 2 (2% din grupul de tratament cu eltrombopag și 2% din grupul placebo). Hemoragiile s-au produs pe suprafața retinei (preretinian), sau sub retină (subretinian), sau la nivelul țesutului retinian. Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

Prelungirea intervalului QT/QTc

Un studiu privind intervalul QTc la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză de eltrombopag de 150 mg pe zi nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra repolarizării cardiace. Prelungirea intervalului QTc a fost raportată în studiile clinice la pacienți cu TIP și la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor evenimente de prelungire a QTc.

Dispariția răspunsului la eltrombopag

Dispariția răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns trombocitar prin tratamentul cu eltrombopag administrat în intervalul de dozaj recomandat trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali, inclusiv a creșterii reticulinei medulare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile de mai sus pentru TIP se aplică și la copii și adolescenți.

Interferența cu analizele de laborator

Eltrombopag are o culoare intensă, prin urmare, poate interfera cu unele analize de laborator. Au fost raportate modificări ale culorii plasmelor și interferența cu testele pentru bilirubinemie totală și creatininemie la pacienții tratați cu Revolade. Dacă rezultatele analizelor de laborator și observațiile clinice nu corespund, pentru determinarea validității rezultatului poate fi utilă reefectuarea testelor, utilizând o altă metodă de analiză.

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele eltrombopag asupra altor medicamente

Inhibitorii HMG CoA reductazei

Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 5 zile cu o singură doză de 10 mg rosuvastatină, substrat al OATP1B1 și BCRP, la 39 de adulți sănătoși, a determinat creșterea C_{max} plasmatică a rosuvastatinei cu 103% (interval de încredere [II] 90%: 82%, 126%) și $ASC_{0-\infty}$ cu 55% (II 90%: 42%, 69%). Sunt așteptate și interacțiuni cu alți inhibitori de HMG-CoA reductază, inclusiv atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, pravastatină și simvastatină. În cazul administrării concomitente cu eltrombopag, trebuie luată în considerare administrarea unei doze reduse de statine și efectuarea unei monitorizări stricte a reacțiilor adverse ale statinei (vezi pct. 5.2).

Substraturi OATP1B1 și BCRP

Administrarea concomitentă a eltrombopag și a substraturilor OATP1B1 (de exemplu, metotrexat) și BCRP (de exemplu, topotecan și metotrexat) trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale citocromului P450

În studii cu microzomi umani hepatici, eltrombopag (până la 100 μ M) nu a produs inhibarea *in vitro* a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 și 4A9/11 și a inhibat CYP2C8 și CYP2C9, inhibare evidențiată folosind paclitaxel și diclofenac ca substraturi standard. Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 7 zile la 24 pacienți bărbați sănătoși nu a determinat inhibarea sau inducția metabolizării substraturilor standard pentru 1A2 (cafeină), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) sau 3A4 (midazolam) în cazul oamenilor. Nu sunt preconizate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic când eltrombopag este administrat concomitent cu substraturi ale citocromului CYP450 (vezi pct. 5.2).

Inhibitori de protează VHC

Nu este necesară ajustarea dozelor la administrarea concomitentă a eltrombopag cu telaprevir sau boceprevir. Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, nu a modificat expunerea plasmatică la telaprevir.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu boceprevir 800 mg la interval de 8 ore, nu a modificat $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatică a boceprevir, dar a determinat creșterea C_{max} plasmatică cu 20% și scăderea C_{min} cu 32%. Relevanța clinică a scăderii C_{min} nu a fost stabilită; se recomandă creșterea monitorizării clinice și de laborator pentru supresia VHC.

Efectele altor medicamente asupra eltrombopag

Ciclosporină

A fost observată o scădere a expunerii la eltrombopag la administrarea concomitentă a ciclosporinei 200 mg și 600 mg (un inhibitor BCRP). Administrarea concomitentă a 200 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 25%, respectiv 18%. Administrarea concomitentă a 600 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 39%, respectiv 24%. Ajustarea dozei de eltrombopag este permisă în timpul tratamentului în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi pct. 4.2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin săptămânal, timp de 2 până la 3 săptămâni, atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu ciclosporina. Este posibil să fie necesară creșterea dozei de eltrombopag în funcție de numărul de trombocite.

Cationi polivalenți (chelare)

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc. Administrarea unei singure doze de eltrombopag 75 mg cu un antiacid care conține un cation polivalent (1 524 mg hidroxid de aluminiu și 1 425 mg carbonat de magneziu) a scăzut $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 70% (ÎI 90%: 64%, 76%) și C_{max} plasmatică cu 70% (ÎI 90%: 62%, 76%). Eltrombopag trebuie administrat cu minimum două ore înaintea sau cu patru ore după administrarea oricăror produse, cum sunt antiacidele, produsele lactate sau suplimentele minerale care conțin cationi polivalenți pentru a evita reducerea semnificativă a absorbției eltrombopag ca urmare a chelării (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Administrarea concomitentă de eltrombopag cu lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) poate determina o scădere a concentrației de eltrombopag. Un studiu la 40 de voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă a unei doze unice de 100 mg eltrombopag cu doze repetate de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi a condus la scăderea $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 17% (Î 90%: 6,6%, 26,6%). Din această cauză se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a eltrombopag cu lopinavir/ritonavir. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție în vederea stabilirii corecte a dozei de eltrombopag în momentul inițierii sau întreruperii tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

Inhibitori și inductori ai CYP1A2 și CYP2C8

Eltrombopag este metabolizat prin multiple căi, inclusiv CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 și UGT1A3 (vezi pct. 5.2). Este puțin probabil ca medicamentele care inhibă sau induc o singură enzimă să afecteze în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale eltrombopag, în timp ce medicamentele care inhibă sau induc enzime multiple au potențialul de a crește (de exemplu fluvoxamina) sau de a scădea (de exemplu rifamicina) concentrațiile de eltrombopag.

Inhibitori de protează VHC

Rezultatele unui studiu de interacțiune farmacocinetică (FC) medicament-medicament arată că administrarea concomitentă de doze repetate de boceprevir 800 mg la interval de 8 ore sau telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, cu o singură doză de eltrombopag 200 mg nu a modificat expunerea plasmatică la eltrombopag într-o măsură semnificativă clinic.

Medicamente pentru tratamentul TIP

În studiile clinice, medicamentele utilizate în tratamentul TIP în asociere cu eltrombopag au fost corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, imunoglobulină administrată intravenos (IGIV) și imunoglobulină anti-D. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat atunci când eltrombopag este asociat cu alte medicamente pentru tratamentul TIP pentru a evita ca numărul acestora să se situeze în afara limitelor recomandate (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alimente

Administrarea eltrombopag sub formă de comprimate sau pulbere pentru suspensie orală cu o masă cu conținut mare de calciu (de exemplu, o masă care a inclus lactate) a redus semnificativ $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale eltrombopag. În schimb, administrarea eltrombopag cu 2 ore înainte unei mese sau cu 4 ore după o masă cu conținut mare de calciu sau cu alimente cu conținut redus de calciu [<50 mg calciu] nu a modificat expunerea plasmatică a eltrombopag într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Administrarea unei doze unice de 50 mg de eltrombopag sub formă de comprimate, cu un mic dejun standard, cu conținut caloric și lipidic ridicat, care a inclus lactate a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 59% și C_{max} medie cu 65%.

Administrarea unei doze unice de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală, cu o masă cu conținut ridicat de calciu, conținut moderat de lipide și cu conținut caloric moderat a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 75% și C_{max} medie cu 79%. Această scădere a expunerii a fost atenuată când o doză unică de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală a fost administrată cu 2 ore înainte de o masă cu conținut ridicat de calciu ($ASC_{0-\infty}$ medie a scăzut cu 20% și C_{max} medie cu 14%).

Alimentele cu conținut redus de calciu (<50 mg calciu), inclusiv fructe, șuncă slabă și carne de vită macră, și suc de fructe fără suplimente (de calciu, magneziu sau fier), lapte de soia și cereale fără suplimente, nu au avut un impact semnificativ asupra expunerii la eltrombopag, indiferent de conținutul de calorii și lipide (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eltrombopag la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Revolade nu este recomandat în timpul sarcinii.

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Revolade nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eltrombopag/metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Studiile la animale au evidențiat că este probabil ca eltrombopag să fie excretat în lapte (vezi pct. 5.3); de aceea, nu poate fi exclus riscul pentru copilul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Revolade având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La masculi și femele de șobolan, fertilitatea nu a fost afectată la expuneri comparabile cu cele la om. Cu toate acestea, nu se poate exclude un risc pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eltrombopag are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie avute în vedere starea clinică a pacientului și profilul de reacții adverse al eltrombopag, care include amețelă și lipsa stării de vigilență, atunci când este luată în considerare capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini care necesită judecată, și abilități cognitive și motorii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Trombocitopenie imună la pacienți adulți și copii și adolescenți

Siguranța Revolade a fost evaluată la pacienți adulți (N=763), utilizând studiile centralizate, dublu-oarbe, controlate cu placebo, TRA100773A și B, TRA102537 (RAISE) și TRA113765, în care 403 pacienți au fost expuși la Revolade și 179 la placebo, pe lângă datele din studiile deschise finalizate (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) și TRA112940 (vezi pct. 5.1). Pacienții au administrat medicamentul studiat timp de până la 8 ani (în EXTEND). Cele mai importante reacții adverse grave au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus: greață, diaree, valori crescute ale alanin aminotransferazei și dursalgie.

Siguranța Revolade la pacienții copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani), cu TIP tratată anterior, a fost demonstrată în două studii (N=171) (vezi pct. 5.1). PETIT2 (TRA115450) a fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu două părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat Revolade (n=63) sau placebo (n=29) timp de până la 13 săptămâni în perioada randomizată a studiului. PETIT (TRA108062) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tip cohort *staggered*, în trei părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și au administrat Revolade (n=44) sau placebo (n=21), timp de până la 7 săptămâni. Profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu unele reacții adverse suplimentare marcate cu ♦ în tabelul de mai jos. Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții pediatrici cu TIP cronică, cu vârsta de 1 an și peste ($\geq 3\%$ și mai mult decât cei cărora li s-a administrat placebo) au fost infecție a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, tuse, febră, durere abdominală, durere orofaringiană, durere dentară și rinoree.

Trombocitopenie cu infecție VHC la pacienții adulți

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratați cu eltrombopag) și ENABLE 2 (TPL108390 n=805) au fost studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, pentru a evalua eficacitatea și siguranța Revolade la pacienții cu trombocitopenie cu infecție VHC, care au fost de altfel eligibili pentru inițierea terapiei antivirale. În studiile privind VHC, populația de siguranță a constat în toți pacienții randomizați care au administrat medicamentul de studiu în regim dublu-orb, în Partea 2 a ENABLE 1 (tratament cu Revolade n=450, tratament cu placebo n=232) și ENABLE 2 (tratament cu Revolade n=506, tratament cu placebo n=252). Pacienții sunt analizați în funcție de tratamentul administrat (populație totală de siguranță, în regim dublu-orb, Revolade n=955 și placebo n=484). Cele mai importante reacții adverse grave identificate au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus cefalee, anemie, apetit alimentar scăzut, tuse, greață, diaree, hiperbilirubinemie, alopecie, prurit, mialgie, febră, fatigabilitate, boală asemănătoare gripei, astenie, frisoane și edeme periferice.

Anemie aplastică severă a pacienți adulți

Siguranța Revolade la pacienții adulți cu AAS a fost evaluată într-un studiu deschis, cu braț unic de tratament, (N=43) în care 11 pacienți (26%) au fost tratați timp de >6 luni și 7 pacienți (16%) au fost tratați timp de >1 an (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la cel puțin 10% din pacienți au inclus cefalee, amețeală, tuse, durere orofaringiană, rinoree, greață, diaree, durere abdominală, valori crescute ale transaminazelor, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, oboseală și febră.

Anemia aplastică severă la copii și adolescenți

Siguranța Revolade la pacienții copii și adolescenți cu AAS refractară/recidivată (cohorta A; n=14) sau la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament (cohorta B; n=37) a fost evaluată într-un studiu deschis, necontrolat, de creștere a dozei intra-pacient (N total=51) (a se vedea și pct. 5.1 pentru detaliile studiului). Au fost raportate reacții adverse de interes special, incluzând afectarea renală acută, hepatotoxicitate, evenimente tromboembolice și evoluție clonală sau anomalie citogenetică, la 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%), respectiv 1 (2,0%) pacienți. Per total, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate în asocieră cu eltrombopag la pacienții copii și adolescenți cu AAS au corespuns celor observate la pacienții adulți cu AAS.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos utilizând baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență sunt din studiile la pacienți adulți cu TIP (N=763), studiile la pacienți copii și adolescenți cu TIP (N=171), din studiile la pacienți cu infecție VHC (N=1 520), din studiile la pacienți adulți cu AAS (N=43), pacienți copii și adolescenți cu AAS (N=51) și din raportări de după punerea pe piață (Tabelele 4, 5 și 6). În cadrul fiecărei clase de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții enumerate mai întâi. Categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4 Reacții adverse la populația de studiu cu TIP

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită*, infecție a căilor respiratorii superioare*
	Frecvente	Faringită, gripă, herpes oral, pneumonie, sinuzită, amigdalită, infecții ale tractului respirator, gingivită
	Mai puțin frecvente	Infecție cutanată
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Cancer rectosigmoidian
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, eozinofilie, leucocitoză, trombocitopenie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de leucocite
	Mai puțin frecvente	Anizocitoză, anemie hemolitică, mielocitoză, creșterea numărului de neutrofile, prezența mielocitelor în sânge, creșterea numărului de trombocite, creșterea valorilor hemoglobinei
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie, scăderea apetitului alimentar, creșteri ale nivelului de acid uric
	Mai puțin frecvente	Anorexie, gută, hipocalcemie
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări de somn, depresie
	Mai puțin frecvente	Apatie, modificări de dispoziție, senzație de plâns iminent

Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii, hipoestezie, somnolență, migrenă
	Mai puțin frecvente	Tremor, tulburări de echilibru, dizestezie, hemipareză, migrenă cu aură, neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, tulburări de vorbire, neuropatie toxică, cefalee vasculară
Tulburări oculare	Frecvente	Sindromul ochiului uscat, vedere neclară, dureri oculare, acuitate vizuală redusă
	Mai puțin frecvente	Opacități lenticulare, astigmatism, cataractă corticală, lăcrimare crescută, hemoragie retiniană, epiteliopatie pigmentară retiniană, acuitate vizuală redusă, valori anormale ale testelor de acuitate vizuală, blefarită, keratoconjunctivită sicca
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Otalgie, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie, infarct miocardic acut, tulburări cardiovasculare, cianoză, tahicardie sinusală, prelungirea intervalului QT
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboză venoasă profundă, hematom, bufeuri
	Mai puțin frecvente	Embolism, tromboflebită superficială, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse*
	Frecvente	Durere orofaringeană*, rinoree*
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar, infarct pulmonar, disconfort nazal, vezicule orofaringiene, afecțiuni ale sinusurilor, sindrom de apnee în somn
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Ulcerație bucală, durere dentară*, vărsături, dureri abdominale*, hemoragie bucală, flatulență * Foarte frecvente în PTI la copii
	Mai puțin frecvente	Xerostomie, glosodinie, sensibilitate abdominală, materii fecale decolorate, toxiinfecție alimentară, tranzit intestinal accelerat, hematemeză, disconfort oral
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșteri ale alanin aminotransferazei†
	Frecvente	Creșteri ale aspartat aminotransferazei†, hiperbilirubinemie, tulburări ale funcției hepatice
	Mai puțin frecvente	Colestază, leziuni hepatice, hepatită, afectare hepatică indusă de medicament

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, alopecie, hiperhidroză, prurit generalizat, peteșii
	Mai puțin frecvente	Urticarie, dermatoză, transpirații reci, eritem, melanoză, tulburări pigmentare, modificări de culoare ale pielii, exfolierea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dorsalgie
	Frecvente	Mialgie, spasme musculare, dureri musculo-scheletale, dureri la nivelul oaselor
	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie, hipercreatininemie, microangiopatie trombotică cu insuficiență renală [‡]
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală, leucociturie, sindrom nefrotic, nicturie, creșterea ureei sangvine, creșterea raportului proteine-creatinină în urină
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră*, dureri în piept, astenie *Foarte frecvente în PTI la copii
	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură, hemoragii la locul de punționare vasculară, senzație de nervozitate, inflamarea rănilor, stare generală de rău, senzație de corp străin
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale fosfatazei alcaline sangvine
	Mai puțin frecvente	Creșteri ale albuminei sangvine, ale proteinelor totale, scăderi ale albuminei sangvine, creșterea pH-ului urinei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Arsuri solare
♦ Reacții adverse suplimentare observate în studiile la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani). † Creșteri ale alanin aminotransferazei și ale aspartat aminotransferazei pot apărea concomitent, dar cu o frecvență mai mică. ‡ Termeni grupați, cu termeni agreeți afectare renală acută și insuficiență renală.		

Tabelul 5 Reacții adverse la populația de studiu cu infecție VHC (în asociere cu terapie antivirală cu interferon și ribavirină)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator superior, bronșită, rinofaringită, gripă, herpes oral
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită, faringită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Neoplasm hepatic malign

Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Limfopenie
	Mai puțin frecvente	Anemie hemolitică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea apetitului alimentar
	Frecvente	Hiperglicemie, scăderea anormală a greutateii corporale
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie, anxietate, tulburări de somn
	Mai puțin frecvente	Stare de confuzie, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli, tulburări de atenție, disgeuzie, encefalopatie hepatică, letargie, tulburări de memorie, parestezii
Tulburări oculare	Frecvente	Cataractă, exudate retiniene, xeroftalmie, icter ocular, hemoragie retiniană
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee, durere orofaringiană, dispnee de efort, tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Vărsături, ascită, dureri abdominale, dureri abdominale superioare, dispepsie, xerostomie, constipație, distensie abdominală, dureri dentare, stomatită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, disconfort abdominal, varice esofagiene
	Mai puțin frecvente	Hemoragie a varicelor esofagiene, gastrită, stomatită aftoasă
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie, icter, afectare hepatică indusă de medicament
	Mai puțin frecvente	Tromboză portală, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, xerodermie, eczeme, erupție pruritică, eritem, hiperhidroză, prurit generalizat, alopecie
	Mai puțin frecvente	Leziuni cutanate, depigmentarea pielii, hiperpigmentarea pielii, sudorație nocturnă

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Frecvente	Artralgie, spasme musculare, dursalgie, dureri la nivelul extremităților, dureri musculoscheletice, dureri osoase
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică, cu insuficiență renală acută [†] , disurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră, fatigabilitate, simptome asemănătoare gripei, astenie, frisoane
	Frecvente	Iritabilitate, durere, stare generală de rău, reacție în zona de injectare, dureri toracice de origine necardiacă, edem, edem periferic
	Mai puțin frecvente	Prurit la locul de injectare, erupții cutanate tranzitorii la locul de injectare, disconfort toracic
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale bilirubinei plasmatice, scăderea greutatei corporale, scăderea numărului de leucocite, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de neutrofile, creșterea ratei internaționale normalizate, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, creșterea glicemiei, scăderi ale albuminemiei
	Mai puțin frecvente	Prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă
[†] Termeni grupați, cu termeni agreeți oligurie, insuficiență renală și afectare renală.		

Tabelul 6 Reacții adverse la populația de studiu cu AAS

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Neutropenie, infarct splenic
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Supraîncărcare ferică, apetit alimentar scăzut, hipoglicemie, apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Sincopă
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, cataractă, icter ocular, vedere încețoșată, vedere afectată, flocoane vitreose
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse, durere orofaringiană, rinoree
	Frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, durere abdominală
	Frecvente	Vezicule ale mucoasei orale, durere orală, vărsături, disconfort abdominal, constipație, sângerări gingivale, distensie abdominală, disfagie, decolorare a materiilor fecale, umflare a limbii, tulburare a motilității gastro-intestinale, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Frecvente	Valori crescute ale bilirubinei (hiperbilirubinemie), icter
	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică indusă de medicament

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Peteșii, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii maculare
	Cu frecvență necunoscută	Depigmentarea pielii, hiperpigmentarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare
	Frecvente	Durere de spate, mialgie, durere la nivelul oaselor
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, frisoane
	Frecvente	Astenie, edem periferic, stare de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori plasmatice crescute ale creatin fosfokinazei

Descrierea anumitor reacții adverse

Evenimente tromboembolice/trombotice (ET)

În 3 studii clinice controlate și 2 fără lot de control, dintre pacienții adulți cu TIP cronică la care s-a administrat eltrombopag (n=446), 17 pacienți au prezentat un număr de 19 evenimente tromboembolice, care au inclus (în ordinea descrescătoare a incidenței) tromboză venoasă profundă (n=6), embolie pulmonară (n=6), infarct miocardic acut (n=2), infarct cerebral (n=2), embolie (n=1) (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu placebo-controlat (n=288, populația de siguranță), după 2 săptămâni de tratament în vederea pregătirii pentru proceduri invazive, 6 din cei 143 (4%) de pacienți adulți cu boală cronică hepatică tratați cu eltrombopag au prezentat 7 evenimente tromboembolice la nivelul sistemului venos portal și 2 din cei 145 (1%) de pacienți din grupul placebo au prezentat 3 evenimente tromboembolice. Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic la un număr de trombocite >200 000/μl.

Nu au fost identificați alți factori de risc specifici la pacienții care au prezentat un eveniment tromboembolic, cu excepția prezenței unui număr de trombocite $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC (n=1 439), 38 din 955 de pacienți (4%) tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent tip de eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag comparativ cu <1% pentru placebo) (vezi pct. 4.4). Pacienții cu valori scăzute de albumină ($\leq 35\text{ g/l}$) sau cu scor MELD ≥ 10 prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai crescute de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri.

Decompensare hepatică (utilizarea împreună cu interferon)

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză pot prezenta un risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează tratament cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, peritonită bacteriană spontană) a fost raportată mai frecvent în brațul de tratament cu eltrombopag (11%) decât în grupul tratat cu placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină ($\leq 35\text{ g/l}$) sau scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. Eltrombopag trebuie administrat numai la astfel de pacienți după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de decompensare hepatică (vezi pct. 4.4).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice controlate în PTI cronică cu administrarea eltrombopag, s-au observat creșteri ale valorilor plasmatică ale ALT, AST și bilirubinei (vezi pct. 4.4).

Aceste creșteri au fost, în general, ușoare, (Grad 1-2), reversibile și neînsoțite de simptome clinice care ar indica o funcție afectată a ficatului. În cele 3 studii controlate cu placebo la adulți cu PTI cronică, 1 pacient din grupul în care s-a administrat placebo și 1 pacient din grupul în care s-a administrat eltrombopag au prezentat valori anormale de Gradul 4 la testele hepatice. În două studii controlate cu placebo la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu PTI cronică, s-au raportat valori ALT $\geq 3 \times$ LNVS la 4,7%, respectiv 0% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În 2 studii clinice controlate la pacienți cu HCV, au fost raportate valori ALT sau AST $\geq 3 \times$ LNVS la 34%, respectiv 38% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respective placebo. Cei mai mulți dintre pacienții care au administrat eltrombopag în asociere cu terapia cu peginterferon / ribavirin vor prezenta hiperbilirubinemie indirectă. Per total, s-a raportat o valoare totală a bilirubinei $\geq 1,5 \times$ LNVS la 76%, respectiv 50% dintre pacienții la care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În studiul de fază 2, cu braț unic de tratament, privind AAS refractară, cu tratament în monoterapie, au fost raportate valori ale ALT sau AST $> 3 \times$ LNSV concomitent cu valori ale bilirubinei totale (indirecte) $> 1,5 \times$ LNSV la 5% dintre pacienți. Valoarea bilirubinei totale $> 1,5 \times$ LNSV a apărut la 14% dintre pacienți.

Trombocitopenia după întreruperea tratamentului

În 3 studii clinice controlate la pacienți cu TIP, după întreruperea tratamentului, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite până la niveluri mai mici decât cele inițiale la 8% dintre pacienții grupului tratat cu eltrombopag, respectiv la 8% în grupul placebo (vezi pct. 4.4).

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor, niciunul dintre pacienți nu a prezentat anomalii medulare relevante clinic sau rezultate clinice care să indice disfuncție medulară. La un număr mic de pacienți cu TIP, tratamentul cu eltrombopag a fost întrerupt din cauza reticulinei medulare (vezi pct. 4.4).

Anomalii citogenetice

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză inițială de 50 mg/zi (crescută la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi) (ELT112523), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienții adulți [7/41 (din care 4 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Timpul median în studiu până la apariția unei anomalii citogenetice a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (din care 3 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

Neoplazii hematologice

În studiul deschis, cu braț unic de tratament, privind AAS, trei (7%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD, după tratamentul cu eltrombopag. În cele două studii în curs (ELT116826 și ELT116643), 1/28 (4%) și 1/62 (2%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD sau LMA în fiecare studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, numărul de trombocite poate crește excesiv și determina complicații trombotice/tromboembolice. În caz de supradozaj, se va lua în considerare administrarea orală a unui preparat care conține cationi metalici precum preparate de calciu, aluminiu sau magneziu care chelează eltrombopag și limitează astfel absorbția. Trebuie monitorizat atent numărul de trombocite. Tratamentul cu eltrombopag trebuie reinițiat conform recomandărilor privind dozele și modul de administrare (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice a existat o raportare de supradozaj în care pacientul a ingerat 5 000 mg eltrombopag. Reacțiile adverse raportate au inclus erupție cutanată ușoară, bradicardie tranzitorie, creștere a valorilor serice ale ALT și AST și fatigabilitate. Enzimele hepatice măsurate între Ziua 2 și Ziua 18 după ingestie au atins valori maxime care au fost de 1,6 ori mai mari decât LSVN în cazul AST, de 3,9 ori mai mari decât LSVN în cazul ALT și de 2,4 ori mai mari decât LSVN în cazul bilirubinei totale. Numărul de trombocite a fost de 672 000/μl în Ziua 18 după ingestie și numărul maxim de trombocite a fost de 929 000/μl. După tratament, toate reacțiile s-au remis fără sechele.

Deoarece excreția renală a eltrombopag nu este semnificativă și acesta are un grad crescut de legare de proteinele plasmatiche, nu este de așteptat ca hemodializa să fie o metodă eficace de creștere a eliminării eltrombopag.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX05.

Mecanism de acțiune

Trombopoietina (TPO) este principala citokină implicată în reglarea megakariopoiezei și a producției de trombocite și este ligandul endogen pentru receptorul trombopoietinei (R-TPO). Eltrombopag interacționează cu domeniul transmembranar al R-TPO uman și inițiază cascade de semnalizare similare, însă nu identice celor ale trombopoietinei endogene, inducând proliferarea și diferențierea din celulele progenitoare medulare.

Eficacitatea clinică și siguranța

Studii asupra trombocitopeniei imune (primare) (TIP)

Două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate RAISE (TRA102537) și TRA100773B și două studii deschise REPEAT (TRA108057) și EXTEND (TRA105325) au evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag la pacienți adulți cu TIP tratată anterior. În total, eltrombopag a fost administrat unui număr de 277 de pacienți cu TIP timp de cel puțin 6 luni și unui număr de 202 pacienți timp de cel puțin 1 an. Studiul de fază II, cu braț unic de tratament, TAPER (CETB115J2411), a evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag și capacitatea acestuia de a induce un răspuns susținut după întreruperea definitivă a tratamentului, la 105 pacienți adulți cu TIP, care au recidivat sau nu au răspuns la tratamentul de primă intenție cu corticosteroizi.

Studii dublu-orb placebo-controlate

RAISE:

197 de pacienți cu TIP au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra eltrombopag (n=135) sau placebo (n=62), iar randomizarea a fost stratificată pe baza prezenței/absenței splenectomiei, a administrării medicației TIP la momentul inițial și a numărului de trombocite la momentul inițial. Doza de eltrombopag a fost ajustată individualizat în cursul perioadei de tratament de 6 luni pe baza numărului de trombocite. Toți pacienții au început tratamentul cu eltrombopag 50 mg. Din Ziua 29 până la finalul tratamentului, 15 până la 28% dintre pacienții tratați cu eltrombopag au primit constant doze ≤ 25 mg și 29 până la 53% au primit 75 mg.

În plus, pacienții au putut să reducă progresiv medicamentele pentru TIP administrate concomitent și să primească tratamente de urgență conform standardelor locale de îngrijire. Mai mult de jumătate dintre toți pacienții din fiecare grup de tratament au primit anterior ≥ 3 tratamente pentru TIP și la 36% s-a efectuat o splenectomie în antecedente.

Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost 16 000/ μ l pentru ambele grupuri de tratament și în grupul cu eltrombopag a fost menținută peste 50 000/ μ l la toate vizitele din cursul perioadei de tratament începând cu Ziua 15; comparativ, valoarea mediană a numărului de trombocite în grupul placebo s-a menținut < 30 000/ μ l pe durata studiului.

Un răspuns al numărului de trombocite între 50 000 și 400 000/ μ l în absența tratamentului de urgență a fost obținut de către un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu eltrombopag în timpul perioadei de tratament de 6 luni, ($p < 0,001$) (Tabelul 7). 54% dintre pacienții tratați cu eltrombopag și 13% dintre pacienții din grupul placebo au obținut acest nivel de răspuns după 6 săptămâni de tratament. Un răspuns trombocitar similar a fost menținut pe durata întregului studiu, 52% și 16% dintre pacienți având un răspuns la finalul perioadei de 6 luni de tratament.

Tabelul 7 Rezultate secundare de eficacitate din studiul RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principalele criterii finale secundare		
Număr de săptămâni cumulate cu număr de trombocite ≥ 50 000-400 000/ μ l, medie (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienți cu $\geq 75\%$ dintre evaluări în limitele valorilor țintă (50 000-400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valoare p^a	$< 0,001$	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 1-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valoare p^a	0,012	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 2-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valoare p^a	0,002	
Necesită tratament de urgență, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valoare p^a	0,001	
Pacienți care primesc tratament pentru TIP la momentul inițial (n)	63	31
Pacienți la care s-a încercat reducerea/întreruperea tratamentului inițial, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valoare p^a	0,016	
^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării.		
^b 21 din cei 63 (33%) pacienți tratați cu eltrombopag care primeau medicamente pentru TIP la momentul inițial au întrerupt definitiv medicamentele pentru TIP inițială.		

La momentul inițial, peste 70% dintre pacienții cu TIP din fiecare grup de tratament au raportat hemoragii (Gradele 1-4 OMS), respectiv peste 20% au raportat hemoragie semnificativă (Gradele 2-4 OMS). Procentul de pacienți tratați cu eltrombopag care au avut hemoragii (Gradele 1-4) și hemoragie semnificativă clinic (Gradele 2-4) a scăzut față de momentul inițial cu aproximativ 50% din Ziua 15 până la finalul tratamentului, în timpul perioadei de tratament de 6 luni.

TRA100773B:

Obiectivul final principal de eficacitate a fost procentul de pacienți care au răspuns la medicament, definit drept pacienții cu TIP care au avut o creștere a numărului de trombocite la $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ în Ziua 43 de la valoarea inițială $< 30\,000/\mu\text{l}$; pacienții care s-au retras prematur din cauza unui număr de trombocite $> 200\,000/\mu\text{l}$ au fost considerați pacienți respondenți, iar cei care au întrerupt tratamentul pentru orice alt motiv au fost considerați pacienți non-respondenți indiferent de numărul de trombocite. Un număr total de 114 pacienți cu TIP tratată anterior a fost randomizat în raport 2:1 la eltrombopag (n=76) sau placebo (n=38) (Tabelul 8).

Tabelul 8 Rezultate de eficacitate din studiul TRA100773B

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Cele mai importante citerii finale principale		
Eligibili pentru analiza de eficacitate, n	73	37
Pacienți cu număr de trombocite ≥50 000/μl după o administrare cu durata de până la 42 zile (comparativ cu un număr inițial <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valoare <i>p</i> ^a	<0,001	
Principalele criterii finale secundare		
Pacienți cu evaluare a hemoragiilor în Ziua 43, n	51	30
Hemoragie (Gradul 1-4 OMS), n (%)	20 (39)	18 (60)
Valoare <i>p</i> ^a	0,029	
^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării.		

În ambele studii, RAISE și TRA100773B, răspunsul la eltrombopag comparativ cu placebo a fost similar indiferent de utilizarea medicamentului pentru TIP, prezența/absența splenectomiei și valoarea inițială a numărului de trombocite ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $> 15\,000/\mu\text{l}$) la randomizare.

În studiile RAISE și TRA100773B, în subgrupul de pacienți cu TIP cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, valorile mediane ale numărului de trombocite nu au atins nivelul țintă ($> 50\,000/\mu\text{l}$), deși în cazul ambelor studii clinice 43% din acești pacienți tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament după 6 săptămâni de tratament. În plus, în studiul RAISE, 42% din pacienții cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament la sfârșitul perioadei de 6 luni de tratament. 42 până la 60% dintre pacienții din studiul RAISE tratați cu eltrombopag au primit 75 mg din Ziua 29 până la finalul tratamentului.

Studii deschise, necontrolate

REPEAT (TRA108057):

Acest studiu deschis, cu doze repetate (3 cicluri de 6 săptămâni de tratament, urmate de 4 săptămâni fără tratament) a evidențiat că administrarea episodică a mai multor cicluri de tratament cu eltrombopag nu a determinat dispariția răspunsului.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag a fost administrat unui număr de 302 pacienți cu TIP în această extensie deschisă a studiului, 218 pacienți au finalizat un an de tratament, 180 au finalizat 2 ani de tratament, 107 au finalizat 3 ani de tratament, 75 au finalizat 4 ani de tratament, 34 au finalizat 5 ani de tratament și 18 au finalizat 6 ani de tratament. Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost de 19 000/ μ l înainte de administrarea eltrombopag. Valoarea mediană a numărului de trombocite la 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7 ani de studiu a fost de 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l și respectiv 76 000/ μ l.

TAPER (CETB115J2411):

Acesta a fost un studiu de fază II, cu braț unic de tratament, care a inclus pacienți cu TIP, tratați cu eltrombopag după eșecul tratamentului de primă intenție cu corticosteroizi, indiferent de timpul trecut de la diagnosticare. În studiu a fost înrolat un total de 105 pacienți care au început administrarea tratamentului cu eltrombopag cu 50 mg o dată pe zi (25 mg o dată pe zi pentru pacienții originari din Asia de Est/Sud-Est). Doza de eltrombopag a fost ajustată în perioada de tratament pe baza numărului de trombocite, cu scopul de a atinge un număr de trombocite de $\geq 100\,000/\mu$ l.

Dintre cei 105 pacienți care au fost înscrși în studiu și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de eltrombopag, 69 pacienți (65,7%) au finalizat tratamentul și 36 pacienți (34,3%) au întrerupt tratamentul definitiv și prematur.

Analiza răspunsului susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament

Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12. Pacienții care au atins un număr de trombocite $\geq 100\,000/\mu$ l și au menținut numărul de trombocite în jurul valorii de 100 000/ μ l timp de 2 luni (niciun număr de trombocite sub 70 000/ μ l) au fost eligibili pentru scăderea dozei de eltrombopag și întreruperea definitivă a tratamentului. Pentru a se considera că s-a obținut un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, un pacient a trebuit să mențină numărul de trombocite $\geq 30\,000/\mu$ l, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, atât în timpul perioadei de scădere a dozei, cât și după întreruperea tratamentului până în Luna 12.

Durata scăderii dozei a fost individualizată în funcție de doza inițială și de răspunsul pacientului.

Programul de scădere a dozei a recomandat scăderi ale dozelor de 25 mg la fiecare 2 săptămâni dacă numărul de trombocite a fost stabil. După ce doza zilnică a fost redusă la 25 mg timp de 2 săptămâni, doza de 25 mg a fost apoi administrată din două în două zile, timp de 2 săptămâni, până la întreruperea tratamentului. Scăderea a fost făcută în trepte mai mici de 12,5 mg la fiecare a doua săptămână pentru pacienții de origine din Asia de Est/Sud-Est. Dacă a avut loc o recidivă (definită ca număr de trombocite $< 30\,000/\mu$ l), pacienților li s-a oferit o nouă schemă de tratament de eltrombopag la doza inițială corespunzătoare.

Optzeci și nouă de pacienți (84,8%) au obținut un răspuns complet (număr de trombocite $\geq 100\,000/\mu$ l) (Pas 1, Tabelul 9) și 65 pacienți (61,9%) au menținut răspunsul complet timp de cel puțin 2 luni, fără număr de trombocite sub 70 000/ μ l (Pas 2, Tabelul 9). La patruzeci și patru de pacienți (41,9%) s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea tratamentului, menținând în același timp numărul de trombocite $\geq 30\,000/\mu$ l în absența evenimentelor hemoragice sau utilizării terapiei de salvare (Pas 3, Tabelul 9).

Studiul a atins obiectivul final principal, demonstrând că eltrombopag a fost capabil să inducă un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, până în Luna 12 la 32 dintre cei 105 pacienți înscrși (30,5%; $p < 0,0001$; ÎI 95%: 21,9, 40,2) (Pas 4, Tabelul 9). Până în Luna 24, 20 dintre cei 105 pacienți înscrși (19,0%; ÎI 95%: 12,0, 27,9) au menținut un răspuns susținut în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare (Pas 5, Tabelul 9).

Durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 12 a fost de 33,3 săptămâni (min-max: 4-51), iar durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 24 a fost de 88,6 săptămâni (min-max: 57-107).

După scăderea dozei și întreruperea tratamentului cu eltrombopag, 12 pacienți au avut o pierdere a răspunsului, 8 dintre ei au reluat administrarea eltrombopag și 7 au avut un răspuns de recuperare.

Pe parcursul celor 2 ani de monitorizare, 6 din 105 pacienți (5,7%) au prezentat evenimente tromboembolice, dintre care 3 pacienți (2,9%) au prezentat tromboză venoasă profundă, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză venoasă superficială, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză de sinus cavernos, 1 pacient (1,0%) a suferit un accident vascular cerebral și 1 pacient (1,0%) a suferit embolie pulmonară. Dintre cei 6 pacienți, 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate la gradul 3 sau mai mult de gradul 3, iar 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate ca fiind grave. Nu au fost raportate cazuri letale.

Douăzeci din 105 pacienți (19,0%) au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la severe la administrarea tratamentului înainte de începerea scăderii dozei. Cinci din 65 pacienți (7,7%) care au început scăderea dozei au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate în timpul scăderii dozei. Nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever în timpul scăderii dozei. Doi din 44 pacienți (4,5%) care au scăzut doza de eltrombopag au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate după întreruperea definitivă a tratamentului până în Luna 12. În această perioadă nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever. Niciunul dintre pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul cu eltrombopag și care au intrat în al doilea an de urmărire nu a prezentat evenimente hemoragice în al doilea an. Au fost raportate două evenimente fatale de hemoragie intracraniană în timpul celor 2 ani de monitorizare. Ambele evenimente au avut loc în timpul tratamentului, nu în contextul scăderii dozei. Evenimentele nu au fost considerate a fi legate de tratamentul de studiu.

Analiza generală a siguranței este în concordanță cu datele raportate anterior, iar evaluarea raportului beneficiu- risc a rămas neschimbată pentru utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP.

Tabelul 9 Proportia de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12 și la Luna 24 (set complet de analiză) în TAPER

	Toți pacienții N=105		Testare ipoteză	
	n (%)	Î 95%	valoare p	Respingere H0
Pas 1: Pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Pas 2: Pacienți care au menținut un număr stabil de trombocite timp de 2 luni după ce au atins $100\ 000/\mu\text{l}$ (fără valori $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Pas 3: Pacienți la care s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea definitivă a tratamentului, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Pas 4: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12, cu un număr de trombocite menținut la $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$< 0,0001^*$	Da
Pas 5: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament din Luna 12 până în Luna 24, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Numărul total de pacienți din grupa de tratament. Acesta este un numitor pentru calculul procentajului (%).

n: Număr de pacienți în categoria corespunzătoare.

Î 95% pentru distribuția frecvenței a fost calculat folosind metoda exactă Clopper-Pearson. Testul Clopper-Pearson a fost utilizat pentru testare indiferent dacă proporția respondenților a fost $> 15\%$. Sunt raportate Î și valori p.

* Indică semnificație statistică (unilaterală) la nivelul 0,05.

Rezultate privind răspunsul la analiza tratamentului în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP
A fost efectuată o analiză ad-hoc la $n=105$ pacienți în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP, pentru a evalua răspunsul la eltrombopag la patru categorii diferite a TIP în funcție de timpul trecut de la diagnosticare (TIP nou diagnosticată < 3 luni, TIP persistentă 3 - < 6 luni, TIP persistentă 6 - ≤ 12 luni și TIP cronică > 12 luni). 49% dintre pacienți ($n=51$) au avut un diagnostic TIP de < 3 luni, 20% ($n=21$) de 3 la < 6 luni, 17% ($n=18$) de 6 la ≤ 12 luni și 14% ($n=15$) de > 12 luni.

Până la data centralizării (22 octombrie 2021), pacienții au fost expuși la eltrombopag pentru o perioadă mediană (Q1-Q3) de 6,2 luni (2,3-12,0 luni). Numărul median de trombocite (Q1-Q3) la momentul inițial a fost de $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Răspunsul numărului de trombocite, definit ca număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare, a fost atins la 84% (Î 95%: 71% la 93%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 91% (Î 95%: 70% la 99%) și 94% (Î 95%: 73% la 100%) dintre pacienții cu TIP persistentă (și anume, cu diagnostic TIP de 3 la < 6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și la 87% (Î 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

Rata răspunsului complet, definit ca număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare, a fost de 75% (Î 95%: 60% la 86%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 76% (Î 95%: 53% la 92%) și 72% (Î 95%: 47% la 90%) dintre pacienții cu TIP persistentă (diagnostic ITP de 3 la < 6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și 87% (Î 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

Rata răspunsului durabil, definit ca număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ la cel puțin 6 din 8 evaluări consecutive, fără terapie de salvare, în primele 6 luni în studiu, a fost de 71% (ÎI 95%: 56% la 83%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 81% (ÎI 95%: 58% la 95%) și 72% (ÎI 95%: 47% la 90,3%) dintre pacienții cu TIP persistentă (diagnostic TIP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și 80% (ÎI 95%: 52% la 96%) dintre pacienții cu TIP cronică.

La evaluarea conform Scalei sangerarilor a OMS, procentajul de pacienți cu TIP nou diagnosticată și persistentă, fără hemoragie, în Săptămâna 4, a variat între 88% și 95% comparativ cu 37% și 57% la momentul inițial. Pentru pacienții cu TIP cronică, procentajul a fost de 93% comparativ cu 73% la momentul inițial.

Siguranța eltrombopag a fost consistentă în toate categoriile TIP și în concordanță cu profilul cunoscut de siguranță.

Nu au fost efectuate studii clinice în care să se compare eltrombopag cu alte opțiuni de tratament (de exemplu, splenectomie). Trebuie avută în vedere siguranța pe termen lung a eltrombopag înainte de inițierea terapiei.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani)

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la pacienții copii și adolescenți au fost investigate în două studii.

TRA115450 (PETIT2):

Obiectivul final principal a fost un răspuns susținut, definit ca proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag, comparativ cu placebo, care au obținut un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ timp de minimum 6 din 8 săptămâni (în absența terapiei de salvare), între săptămânile 5 - 12 în perioada de randomizare, în regim dublu-orb. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP cronică de minimum 1 an și au fost refractari sau au prezentat o recidivă după minimum o terapie anterioară pentru TIP sau nu au putut să continue administrarea altor tratamente pentru TIP din motive medicale și au prezentat un număr de trombocite $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Nouzeci și doi de pacienți au fost randomizați în trei cohorte după vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag (n=63) sau placebo (n=29). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (40%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 18,0 [ÎI 95%: 2,3, 140,9] $p < 0,001$) care a fost similar în toate cohortele pe vârste (Tabelul 10).

Tabelul 10 Ratele răspunsului susținut al numărului de trombocite pe cohorte după categoriile de vârstă la pacienții copii și adolescenți cu TIP cronică

	Eltrombopag n/N (%) [ÎI 95%]	Placebo n/N (%) [ÎI 95%]
Cohorta 1 (12-17 ani)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Cohorta 2 (6-11 ani)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [Nu se aplică.]
Cohorta 3 (1-5 ani)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [Nu se aplică.]

Din punct de vedere statistic, mai puțini pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag au necesitat tratament de salvare în perioada de randomizare comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (19% [12/63] comparativ cu 24% [7/29], $p=0,032$).

La momentul inițial, 71% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat eltrombopag și 69% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat o hemoragie de orice tip (gradele OMS 1-4). În săptămâna 12, proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag care au raportat o hemoragie de orice tip a scăzut la jumătate față de numărul inițial (36%). Prin comparație, în săptămâna 12, 55% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat orice tip de hemoragie.

Pacienților li s-a permis să reducă sau să întrerupă tratamentul inițial pentru TIP numai pe durata etapei deschise a studiului și 53% (8/15) dintre pacienți au putut reduce (n=1) sau întrerupe (n=7) tratamentul inițial pentru TIP, în principal corticosteroizi, fără a necesita terapie de salvare.

TRA108062 (PETIT):

Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată între săptămânile 1 și 6 din perioada de randomizare. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP timp de minimum 6 luni și au fost refractari sau au prezentat o recidivă la cel puțin o terapie anterioară pentru TIP, cu un număr de trombocite de $<30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). În perioada de randomizare a studiului, pacienții au fost randomizați în trei cohorte în funcție de vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag (n=45) sau placebo (n=22). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (62%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (32%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 4,3 [II 95%: 1,4, 13,3] p=0,011).

Răspunsul susținut a fost observat la 50% dintre repondenții inițiali pe parcursul a 20 din 24 săptămâni din studiul PETIT 2 și al 15 din 24 săptămâni din studiul PETIT.

Studii asupra trombocitopeniei asociate hepatitei C cronice

Eficacitatea și siguranța administrării eltrombopag în tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu infecție cu VHC au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate. Studiul ENABLE 1a utilizat peginterferon alfa-2a și ribavirină pentru tratamentul antiviral iar studiul ENABLE 2 a utilizat peginterferon alfa-2b și ribavirină. Pacienților nu li s-au administrat medicamente antivirale cu acțiune directă. În ambele studii, pacienții cu un număr de trombocite de $<75\ 000/\mu\text{l}$ au fost înrolați și stratificați în funcție de numărul de trombocite ($<50\ 000/\mu\text{l}$ și $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ la $<75\ 000/\mu\text{l}$) de ARN VHC la screening ($<800\ 000\ \text{UI/ml}$ și $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) și de genotipul HCV (genotip 2/3, și genotip 1/4/6).

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost similare în ambele studii și au fost în concordanță cu grupul de pacienți cu ciroză hepatică compensată și infecție VHC. Majoritatea pacienților aveau VHC genotip 1 (64%) și aveau fibroză în punți/ciroză. Treizeci și unu la sută dintre pacienți fuseseră tratați cu terapii anterioare pentru VHC, în principal cu interferon pegylat plus ribavirină. Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost de $59\ 500/\mu\text{l}$ în ambele grupuri de tratament: 0,8%, 28% și 72% dintre pacienții recrutați au avut numărul de trombocite $<20\ 000/\mu\text{l}$, $<50\ 000/\mu\text{l}$ și respectiv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Studiile au constatat din două faze - o fază de pre-tratament antiviral și o fază de tratament antiviral. În faza de pre-tratament antiviral, pacienții au primit eltrombopag în regim deschis pentru creșterea numărului de trombocite la $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pentru studiul ENABLE 1 și $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pentru ENABLE 2. Durată mediană de timp până la atingerea numărului de trombocite țintă $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) sau $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) a fost de 2 săptămâni.

Obiectivul final principal de eficacitate pentru ambele studii a fost răspunsul virusologic susținut (RVS), definit ca procentul de pacienți fără ARN-VHC detectabil la 24 săptămâni de la încheierea perioadei planificate de tratament.

În ambele studii asupra infecției VHC, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag (n=201, 21%) a atins RVS, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (n=65, 13%) (vezi Tabelul 11). Îmbunătățirea procentului de pacienți care a obținut RVS a fost similară în toate subgrupurile din straturile randomizate (numărul de trombocite la momentul inițial (<50 000 vs >50 000), încărcătura virală (<800 000 UI/ml, comparativ cu ≥800 000 UI/ml) și genotipul (2/3 vs 1/4/6)).

Tabelul 11 Răspunsul virusologic la pacienți cu infecție VHC în studiile ENABLE 1 și ENABLE 2

	Date cumulate		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienți care obțin numărul țintă de trombocite și la care se inițiază terapia antivirală ^c	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Numărul total de pacienți care intră în Faza de Tratatament Antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% de pacienți care obțin răspuns virusologic					
RVS global ^d	21	13	23	14	19	13
Genotipul ARN VHC						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Niveluri de albumină ^f						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
Scorul MELD ^f						
>10	18	10				
≤10	23	17				
^a	Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2a (180 mcg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1 200 mg zilnic în două prize, pe cale orală)					
^b	Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1 400 mg, pe cale orală, în două prize)					
^c	Numărul țintă de trombocite a fost ≥90 000/µl pentru ENABLE 1 și ≥100 000/µl pentru ENABLE 2. În ENABLE 1, 682 pacienți au fost randomizați în faza de tratament antiviral; cu toate acestea, 2 pacienți și-au retras ulterior consimțământul înainte de a li se administra terapia antivirală.					
^d	Valoarea <i>p</i> <0,05 pentru eltrombopag comparativ cu placebo					
^e	64% dintre pacienții care au participat la studiile ENABLE 1 și ENABLE 2 aveau genotipul 1					
^f	Analize post-hoc					

Alte constatări secundare ale studiilor au inclus următoarele: semnificativ mai puțini pacienți tratați cu eltrombopag au întrerupt prematur terapia antivirală, comparativ cu placebo (45% vs 60%, *p*<0,0001). Un procent mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag nu au necesitat nicio scădere a dozei antivirale, comparativ cu placebo (45% versus 27%). Tratatamentul cu eltrombopag a întârziat și a redus numărul de scăderi a dozelor de peginterferon.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eltrombopag la toate subgrupele de copii și adolescenți în trombocitopenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Anemia aplastică severă

Eltrombopag a fost studiat în cadrul unui studiu deschis, monocentric, cu braț unic de tratament, la 43 pacienți cu AAS, cu trombocitopenie refractară după minimum o terapie imunosupresoare anterioară (TIS) și cu număr al trombocitelor $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

S-a considerat că cei mai mulți dintre pacienți, 33 (77%), au prezentat „boală refractară primară”, definită ca absența oricărui răspuns adecvat anterior la TIS pentru orice tip de celule sanguine. Restul de 10 pacienți au prezentat un răspuns trombocitar insuficient la terapiile anterioare. La toți cei 10 pacienți s-au administrat minimum 2 scheme anterioare TIS, iar la 50% s-au administrat minimum 3 scheme anterioare TIS. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu anemia Fanconi, cu infecție care nu a răspuns la terapia adecvată și cei cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă cu dimensiunea clonelor de neutrofile de $\geq 50\%$.

La momentul inițial, numărul median al trombocitelor a fost de $20\,000/\mu\text{l}$, valoarea hemoglobinei a fost de 8,4 g/dl, NAN (numărul absolut de neutrofile) a fost de $0,58 \times 10^9/\text{l}$ și numărul absolut de reticulocite a fost de $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Optzeci și șase de procente dintre pacienți au fost dependenți de transfuzii cu masă eritocitară, iar 91% au fost dependenți de transfuzii cu masă trombocitară. Cei mai mulți dintre pacienți (84%) primiseră minimum 2 tratamente imunosupresoare anterioare. Trei pacienți au prezentat anomalii citogenetice la momentul inițial.

Obiectivul final principal a fost răspunsul hematologic evaluat după 12 luni de tratament cu eltrombopag. Răspunsul hematologic a fost definit ca întrunirea unuia sau mai multora dintre următoarele criterii: 1) creșterea numărului de trombocite cu $20\,000/\mu\text{l}$ peste valoarea inițială sau număr stabil de trombocite, fără dependență de transfuzii timp de minimum 8 săptămâni; 2) creșterea nivelului hemoglobinei cu $>1,5$ g/dl sau reducerea cu ≥ 4 unități a transfuziilor cu masă eritocitară timp de 8 săptămâni consecutive; 3) creștere a numărului absolut de neutrofile cu 100% sau o creștere a NAN $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Rata de răspuns hematologic a fost de 40% (17/43 pacienți; Î 95% 25, 56), cele mai multe au fost răspunsuri la nivelul unui singure linii celulare (13/17, 76%) în timp ce, în săptămâna 12, au existat 3 răspunsuri la nivelul a două linii celulare și 1 răspuns la nivelul a trei linii celulare. Administrarea eltrombopag a fost întreruptă după 16 săptămâni dacă nu a fost observat niciun răspuns hematologic sau independența de transfuzii. Pacienții care au răspuns au continuat terapia într-o fază de prelungire a studiului. Un total de 14 pacienți au intrat în faza de prelungire a studiului. Nouă dintre acești pacienți au obținut un răspuns la nivelul mai multor linii celulare, 4 dintre cei 9 au continuat tratamentul și 5 au redus treptat tratamentul cu eltrombopag și au menținut răspunsul (urmărire mediană: 20,6 luni, interval: 5,7 la 22,5 luni). Restul de 5 pacienți au întrerupt tratamentul, trei din cauza recidivei la vizita din luna 3 a fazei de prelungire.

În timpul tratamentului cu eltrombopag 59% (23/39) dintre pacienți au devenit independenți de transfuziile cu masă trombocitară (28 zile fără transfuzii cu masă trombocitară) și 27% (10/37) au devenit independenți de transfuziile cu masă eritocitară (56 zile fără transfuzii cu masă eritocitară). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 27 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 287 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 29 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 266 zile (mediană).

Peste 50% dintre pacienții care au răspuns la tratament, care erau dependenți de transfuzii la momentul inițial, au prezentat o reducere $>80\%$ a necesarului de transfuzii cu masă trombocitară și masă eritocitară comparativ cu momentul inițial.

Rezultatele preliminare ale unui studiu de susținere (Study ELT116826), un studiu în curs, nerandomizat, de fază II, cu braț unic de tratament, deschis, la pacienți refractari cu AAS, au fost conforme. Datele sunt limitate la 21 din 60 pacienți programați, cu răspunsuri hematologice raportate la 52% dintre pacienți în 6 luni. Răspunsurile la nivelul mai multor linii celulare au fost raportate la 45% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Eficacitatea eltrombopag administrat pe cale orală la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu AAS refractară/recidivantă (cohorta A; n=14) sau la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament (cohorta B; n=37), a fost evaluată într-un studiu deschis, necontrolat, cu creșterea dozei (N total=51) (studiul CETB115E2201) (vezi și pct. 4.2). Cohorta A a inclus 14 pacienți cu AAS refractară (6 pacienți) sau recidivantă (8 pacienți). Acești 14 pacienți au administrat una dintre cele două scheme de tratament: 1) eltrombopag plus globulină anti-timocite de cal (hATG)/ciclosporină A (CsA) sau 2) eltrombopag plus CsA. În cohorta B, 37 pacienți cu AAS, netratați anterior cu IST, au fost tratați cu hATG și CsA în asociere cu eltrombopag. Durata tratamentului a fost de 26 săptămâni, cu o perioadă suplimentară de urmărire de 52 săptămâni și - urmărire pe termen lung de până la trei ani.

Dozele inițiale de eltrombopag au fost de 25 mg pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și de 50 mg pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani, indiferent de etnie. Creșterile dozei intra-pacient au fost permise la fiecare 2 săptămâni până când pacientul fie a atins numărul țintă de trombocite, fie a atins doza maximă (150 mg), oricare dintre aceste situații a survenit prima.

Obiectivul principal a fost caracterizarea farmacocineticii eltrombopag la cea mai mare doză individuală la starea de echilibru (vezi pct. 5.2). Obiectivele secundare de eficacitate au fost evaluarea ratei generale de răspuns (RGR) și a ratei de răspuns plachetar (RRP) și evaluarea independenței de transfuziile de trombocite și hematii.

RGR a fost definită ca proporția de pacienți care au avut fie un răspuns complet (RC), fie un răspuns parțial (RP). RC a fost definit ca îndeplinind criteriile de independență de transfuzia de trombocite și hematii, valoarea hemoglobinei normale ajustată în funcție de vârstă, numărul de trombocite $>100 \times 10^9/l$ și numărul absolut de neutrofile $>1,5 \times 10^9/l$. RP a fost definit ca îndeplinind cel puțin două sau mai multe dintre următoarele criterii: numărul absolut de reticulocite $>30 \times 10^9/l$, numărul de trombocite $>30 \times 10^9/l$, numărul absolut de neutrofile $>0,5 \times 10^9/l$ peste valoarea inițială, cu independența de transfuzie timp de cel puțin 28 zile pentru transfuzia de trombocite și 56 zile pentru transfuzia de hematii (RBC). RRP a fost, de asemenea, definită ca proporția pacienților care au avut fie un răspuns complet (RC), fie un răspuns parțial (RP). RC a fost definit ca îndeplinind criteriile număr de trombocite $>100 \times 10^9/l$. RP a fost definit ca număr de trombocite $>30 \times 10^9/l$.

Vârsta mediană a populației generale a fost de 10 ani (interval: 2 până la 17 ani), 54,9% dintre pacienți au fost bărbați și 58,8% dintre pacienți au fost caucazieni. Indicele median al masei corporale (IMC) a fost de $17,9 \text{ kg/m}^2$. Au fost 12 pacienți cu vârsta <6 ani și 39 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani.

RGR a fost de 19,6% în Săptămâna 12, 52,9% în Săptămâna 26, 45,1% în Săptămâna 52 și 45,1% în Săptămâna 78 pentru toți pacienții. RGR a fost, în general, mai mare în Cohorta A decât în Cohorta B (de exemplu, 71,4% față de 45,9% în Săptămâna 26). RRP a fost de 47,1% în Săptămâna 12, 56,9% în Săptămâna 26, 51,0% în Săptămâna 52 și 49,0% în Săptămâna 78.

Douăzeci și opt (7 pacienți din Cohorta A și 21 pacienți din Cohorta B) din cei 42 pacienți care erau dependenți de transfuziile de hematii la momentul inițial au obținut independența de transfuzii timp de cel puțin 56 zile în timpul studiului. Mediana celei mai lungi perioade fără transfuzii de hematii a fost de 266 zile pentru 34 pacienți (interval: 58 până la 1 637 zile), 321 zile (interval: 185 până la 1 637 zile) pentru Cohorta A și 262 zile (interval: 58 până la 1 296 zile) pentru Cohorta B. Treizeci și trei (8 pacienți din Cohorta A și 25 pacienți din Cohorta B) din cei 43 pacienți care erau dependenți de transfuzii de trombocite la momentul inițial au obținut independența de transfuzie timp de cel puțin 28 zile în timpul studiului. Mediana celei mai lungi perioade fără transfuzii de trombocite a fost de 263 zile (interval: 34 până la 1 637 zile) pentru 40 pacienți, 268 zile (interval: 36 până la 1 637 zile) pentru Cohorta A și 250 zile (interval: 34 până la 1 289 zile) pentru Cohorta B.

Rezultatele privind siguranța au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al eltrombopag (vezi pct. 4.8).

Rezultatele privind eficacitatea nu au fost suficiente pentru a concluziona cu privire la eficacitatea eltrombopag la pacienții copii și adolescenți cu AAS.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică

Datele privind concentrația plasmatică a eltrombopag în funcție de timp, colectate de la 88 pacienți cu TIP în studiile TRA100773A și TRA100773B au fost combinate cu datele de la 111 adulți sănătoși într-o analiză populațională de farmacocinetică (FC). Sunt prezentate valorile estimate ale $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pentru eltrombopag la pacienții cu TIP (Tabelul 12).

Tabelul 12 Media geometrică (intervale de încredere 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru a eltrombopag la adulți cu TIP

Doza eltrombopag, o dată pe zi	N	$ASC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)
^a $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pe baza valorilor estimate post-hoc.			

Datele privind curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru eltrombopag, colectate de la 590 de pacienți cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III - TPL103922/ENABLE 1 și TPL108390/ENABLE 2 au fost combinate cu datele de la pacienții cu infecție VHC înrolați în studiul de fază II - TPL102357 și de la subiecți adulți sănătoși într-o analiză farmacocinetică populațională. Estimările C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ pentru eltrombopag la pacienții adulți cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III sunt prezentate pentru fiecare doză studiată în Tabelul 13.

Tabelul 13 Media geometrică (Î 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici pentru eltrombopag la starea de echilibru la pacienți cu infecție VHC cronică

Doza de eltrombopag (o dată pe zi)	N	ASC _(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)
ASC _(0-τ) și C _{max} pe baza estimărilor post-hoc de farmacocinetică populațională la cea mai mare doză din datele pentru fiecare pacient.			

Absorbție și biodisponibilitate

Eltrombopag este absorbit cu atingerea unei concentrații plasmatice maxime în 2 până la 6 ore după administrarea orală. Administrarea eltrombopag concomitent cu antiacide și cu alte produse care conțin cationi polivalenți, precum produse lactate și suplimente cu minerale, reduce semnificativ expunerea la eltrombopag (vezi pct. 4.2). Într-un studiu privind biodisponibilitatea relativă la adulți, eltrombopag pulbere pentru suspensie orală a determinat o valoare a ASC_(0-∞) plasmatică cu 22% mai mare comparativ cu comprimatele filmate. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea orală absolută a eltrombopag după administrarea la om. Pe baza excreției urinare și a metaboliților eliminați în materiile fecale, s-a estimat că absorbția orală a componentelor medicamentului după administrarea unei doze unice de 75 mg eltrombopag soluție este de cel puțin 52%.

Distributie

Eltrombopag are un grad mare de legare de proteinele plasmatice umane (>99,9%), predominant de albumină. Eltrombopag este un substrat pentru BCRP, nu însă și pentru glicoproteina P sau OATP1B1.

Metabolizare

Eltrombopag este metabolizat în principal prin clivare, oxidare și conjugare cu acid glucuronic, glutathion sau cisteină. Într-un studiu cu marker radioactiv efectuat la om, eltrombopag a fost responsabil de aproximativ 64% din ASC_{0-∞} a radiocarbonului plasmatic. De asemenea, au fost detectați metaboliți minori datorati glucuronoconjugării și oxidării. Studii *in vitro* sugerează că CYP1A2 și CYP2C8 sunt răspunzătoare pentru metabolizarea oxidativă a eltrombopag. Uridin difosfoglucuronil transferazele UGT1A1 și UGT1A3 sunt răspunzătoare pentru glucuronoconjugare, iar bacteriile din tractul gastro-intestinal inferior pot fi răspunzătoare pentru calea de clivare.

Eliminare

Eltrombopag absorbit este metabolizat extensiv. Calea predominantă de excreție a eltrombopag este prin materiile fecale (59%), 31% din doză fiind identificată în urină sub formă de metaboliți. În urină nu este detectat compusul părinte nemodificat (eltrombopag). Eltrombopag nemodificat excretat în materiile fecale reprezintă aproximativ 20% din doză. Timpul de înjumătățire plasmatică al eltrombopag este de aproximativ 21-32 ore.

Interacțiuni farmacocinetice

Conform unui studiu cu eltrombopag radiomarcant efectuat la om, glucuronoconjugarea joacă un rol minor în metabolizarea eltrombopag. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat UGT1A1 și UGT1A3 ca fiind enzimele răspunzătoare de glucuronoconjugarea eltrombopag. Eltrombopag a fost un inhibitor al unui număr de enzime UGT *in vitro*. Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase semnificative clinic care să implice glucuronoconjugarea, ca urmare a contribuției limitate a fiecăreia dintre enzimele UGT la glucuronoconjugarea eltrombopag.

Aproximativ 21% din doza de eltrombopag ar putea fi supusă metabolizării oxidative. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat CYP1A2 și CYP2C8 ca fiind enzimele răspunzătoare pentru oxidarea eltrombopag. Eltrombopag nu inhibă și nici nu induce enzimele CYP conform datelor *in vivo* și *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Studiile *in vitro* demonstrează că eltrombopag este un inhibitor al transportorului OATP1B1 și un inhibitor al transportorului BCRP și că eltrombopag a crescut expunerea la rosuvastatină, substrat standard pentru OATP1B1 și BCRP, într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5). În studiile clinice cu eltrombopag, se recomandă o reducere cu 50% a dozei de statine.

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Studiile *in vitro* au demonstrat că eltrombopag nu este un substrat pentru polipeptida transportoare a anionilor organici, OATP1B1, ci este un inhibitor al acestui transportor (valoare CI_{50} de 2,7 μM [1,2 $\mu g/ml$]). Studiile *in vitro* au demonstrat, de asemenea, că eltrombopag este un substrat al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP) și un inhibitor al acesteia (valoare CI_{50} de 2,7 μM [1,2 $\mu g/ml$]).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență renală. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 32% până la 36% mai mică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și cu 60% mai mică la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență renală și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau analiza urinei (vezi pct. 4.2). Eficacitatea și siguranța eltrombopag nu au fost stabilite la pacienți atât cu insuficiență renală moderată spre severă și cu insuficiență hepatică.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență hepatică. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 41% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 80% până la 93% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență hepatică și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatică.

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii eltrombopag după administrare repetată a fost evaluată pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 28 de adulți sănătoși și la 714 pacienți cu insuficiență hepatică (673 pacienți cu infecție VHC și 41 pacienți cu boală hepatică cronică de etiologie diferită). Dintre cei 714 pacienți, 642 aveau insuficiență hepatică ușoară, 67 aveau insuficiență hepatică moderată, iar 2 aveau insuficiență hepatică severă. Comparativ cu voluntarii sănătoși, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au avut valori plasmatiche ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 111% mai mari (ÎI 95%: între 45% și 283%), iar pacienții cu insuficiență hepatică moderată au avut valori plasmatiche ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 183% mai mari (ÎI 95%: între 90% și 459%).

De aceea, eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală (vezi pct. 4.2 și 4.4). La pacienții cu VHC se recomandă inițierea terapiei cu eltrombopag la o doză de 25 mg administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Rasă

Influența originii asiatice (de exemplu, japonezi, chinezi, taiwanezi și coreeni) asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (31 est-asiatici) și 88 pacienți cu TIP (18 est-asiatici). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții est-asiatici cu TIP au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 49% mai mari comparativ cu pacienții de altă origine decât est-asiatică și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Influența originii din Asia de Est/Sud-Est asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (145 pacienți de origine est-asiatică și 59 de origine sud-est-asiatică). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții din Asia de Est/Asia de Sud-Est au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 55% mai mari comparativ cu pacienții de altă rasă și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Sex

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (14 femei) și 88 pacienți cu TIP (57 femei). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională de farmacocinetică, pacienții de sex feminin cu TIP au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 23% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin, fără ajustări pentru diferențele de greutate corporală.

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (260 femei). Pe baza valorilor estimate, pacienții de sex feminin cu VHC au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin.

Vârstă

Influența vârstei asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 28 pacienți sănătoși, 673 pacienți cu VHC și 41 pacienți cu afecțiuni hepatice cronice de etiologie diferită, cu vârsta cuprinsă între 19 și 74 de ani. Nu sunt disponibile date de FC privind utilizarea eltrombopag la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani. Pe baza valorilor estimate, pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Farmacocinetica eltrombopag a fost evaluată la 168 pacienți copii și adolescenți cu TIP, cărora li s-au administrat doze o dată pe zi, în două studii, TRA108062/PETIT și TRA115450/PETIT-2.

Clearance-ul plasmatic aparent al eltrombopag după administrarea orală (CL/F) a crescut odată cu greutatea corporală. Efectele rasei și sexului asupra CL/F estimat al eltrombopag au corespuns la pacienții copii și adolescenți cu cele la pacienții adulți. Pacienții copii și adolescenți, cu TIP, de origine din Asia de Est/Sud-Est, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 43% comparativ cu cele ale pacienților care nu sunt originari din Asia. Pacienții copii și adolescenți, de sex feminin, cu TIP, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 25% comparativ cu cele ale pacienților de sex masculin.

Parametrii farmacocinetici ai eltrombopag la pacienți copii și adolescenți, cu TIP, sunt prezentați în Tabelul 14.

Tabelul 14 Media geometrică (ÎÎ 95%) a parametrilor farmacocinetici ai eltrombopag la starea de echilibru, la pacienți copii și adolescenți cu TIP (schemă de dozare de 50 mg o dată pe zi)

Vârsta	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$ASC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12 - 17 ani (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 - 11 ani (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 - 5 ani (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)
Date prezentate ca medie geometrică (ÎÎ 95%). $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} bazate pe estimări farmacocinetice populaționale post-hoc		

Datele privind farmacocinetica eltrombopag în plasmă colectate la cea mai mare doză individuală la starea de echilibru de la 38 copii și adolescenți cu AAS de primă linie (cohorta B) sau de linia a doua (cohorta A) înrolați în studiul CETB115E2201 sunt prezentate după ajustarea la o doză comună de 50 mg în Tabelul 15. În general, clearance-ul eltrombopag a fost mai mic, iar expunerea plasmatică la eltrombopag a fost mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani.

Tabelul 15 Parametrii farmacocinetici privind eltrombopag la starea de echilibru în CETB115E2201, ajustați la o doză de 50 mg, la cea mai mare doză individuală (Săptămâna 12 sau mai târziu) în funcție de cohortă și categoria de vârstă

Tratament	Categoria de vârstă	Statistic	ASC _(0-τ) (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)
Cohorta A (N=11)	2 la <6 ani	n	1	1
		Geo-mean	272	16,1
		Geo-CV%		
	6 la <18 ani	n	5	7
		Geo-mean	306	14,5
		Geo-CV%	63,8	58,2
Cohorta B (N=27)	2 la <6 ani	n	6	8
		Geo-mean	502	27,1
		Geo-CV%	65,6	40,6
	6 la <18 ani	n	10	15
		Geo-mean	275	15,6
		Geo-CV%	52,6	47,2
Nr. total de pacienți (N=38)	2 la <6 ani	n	7	9
		Geo-mean	460	25,6
		Geo-CV%	64,9	42,2
	6 la <18 ani	n	15	22
		Geo-mean	285	15,2
		Geo-CV%	54,2	49,5
Cohorta A: eltrombopag administrat ca a doua linie de tratament, Cohorta B: eltrombopag administrat ca prima linie de tratament				

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate

Eltrombopag nu stimulează producția de trombocite la șoareci, șobolani sau câini ca urmare a specificității unice a receptorului TPO. De aceea, datele de la aceste modele animale nu reflectă întru totul potențialele reacții adverse asociate farmacologiei eltrombopag la om, incluzând studiile asupra funcției de reproducere și carcinogenității.

La rozătoare a fost decelată cataractă asociată tratamentului, dependentă de timp și doză. La o expunere de ≥6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți adulți cu VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoareci după 6 săptămâni și la șobolani după 28 săptămâni de administrare. La o expunere de ≥4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoareci după 13 săptămâni și la șobolani după 39 de săptămâni de administrare. A fost observată opacitate oculară (nu s-a efectuat analiză histologică) la doze netolerate la șobolani tineri, înainte de înțărare, care au fost expuși în zilele 4-32 (vârstă echivalentă, cu aproximație, vârstei de 2 ani la om, la sfârșitul perioadei de administrare a dozei), la administrarea unei doze de 9 ori expunerea clinică maximă la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, la doze de 75 mg/zi, în funcție de ASC. Totuși, nu s-a observat apariția cataractei la șobolani tineri cărora li s-au administrat doze tolerate care reprezintă de 5 ori expunerea clinică la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, în funcție de ASC. Cataracta nu a fost observată la câinii adulți după 52 de săptămâni de administrare (la de 2 ori expunerea clinică la om la pacienți cu TIP adulți sau copii și adolescenți la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi pe baza ASC).

În studii cu durată de până la 14 zile la șoareci și șobolani, la expuneri care au fost în general asociate cu morbiditate și mortalitate, a fost observată toxicitatea tubulară renală. De asemenea, toxicitatea tubulară a fost observată într-un studiu de carcinogenitate la nivelul cavității orale cu durată de 2 ani la șoareci, cu doze de 25, 75 și 150 mg/kg și zi. Efectele au fost mai puțin severe la doze mai mici și au fost caracterizate printr-un spectru de modificări regenerative. Expunerea la cea mai mică doză a fost de 1,2 sau 0,8 ori mai mare decât expunerea clinică la om, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 0,6 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC. Nu au fost observate efecte renale la șobolani după 28 săptămâni sau la câini după 52 săptămâni la expuneri de 4 și 2 ori mai mari față de expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP și de 3 și 2 ori expunerea clinică la om la pacienți copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi sau echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

La șoareci, șobolani și câini a fost observată degenerarea și/sau necroza hepatocitelor, adesea însoțită de creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, la doze care au fost asociate cu morbiditate și mortalitate sau au fost slab tolerate. Nu au fost observate efecte hepatice după administrarea cronică la șobolani (28 săptămâni) și la câini (52 săptămâni) la expuneri de 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om, pacienți adulți cu TIP și de 3 sau 2 ori expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mari sau echivalentă cu expunerile clinice la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

În studiile pe termen scurt au fost observate scăderea numărului de reticulocite și hiperplazia eritroidă medulară regenerativă (numai la șobolani), la doze slab tolerate de șobolani și câini (>10 sau 7 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și >4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Nu au fost observate efecte asupra masei eritrocitare sau a numărului de reticulocite după administrarea timp de până la 28 de săptămâni la șobolani, 52 de săptămâni la câini și 2 ani la șoareci sau șobolani la doze maxime tolerate care au fost de 2 până la 4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și ≤2 ori decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Într-un studiu de toxicitate cu durată de 28 săptămâni efectuat la șobolani, a fost observată hiperostoza endostală la o doză netolerată de 60 mg/kg și zi (de 6 sau 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). La șoareci sau șobolani, nu s-au observat modificări osoase după expunere pe toată durata vieții (2 ani), expunere de 4 ori sau de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Carcinogenitate și mutagenitate

Eltrombopag nu a fost carcinogen la șoareci în doze de până la 75 mg/kg și zi sau la șobolani în doze de până la 40 mg/kg și zi (expuneri de până la 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Eltrombopag nu a fost mutagen sau clastogen într-un test de mutație bacteriană sau în două teste *in vivo* la șobolani (pe micronuclei și sinteză neprogramată de ADN, la o expunere de 10 ori sau 8 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 7 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza C_{max}). *In vitro*, în testul limfomului la șoareci, eltrombopag a fost pozitiv la limită (o creștere de <3 ori a frecvenței mutației). Aceste rezultate *in vitro* și *in vivo* sugerează că eltrombopag nu ridică problema unui risc genotoxic la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la femele, dezvoltarea embrionară incipientă sau dezvoltarea embriofetală la șobolani în doze de până la 20 mg/kg și zi (de 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți (12-17 ani) cu TIP la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). De asemenea, nu a existat un efect asupra dezvoltării embriofetale la iepuri, la doze de până la 150 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 0,3-0,5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Cu toate acestea, la o doză toxică pentru mamă de 60 mg/kg și zi (de 6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) la șobolani, tratamentul cu eltrombopag a fost asociat cu letalitate embrionară (creștere a numărului de sarcini pierdute pre- și post-implantare), cu reducerea greutatei corporale fetale și a uterului gravid într-un studiu de fertilitate la femele și cu o incidență mică a coastelor cervicale și cu greutate corporală fetală scăzută, într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală. Eltrombopag se va utiliza în timpul sarcinii doar dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.6). Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la șobolani masculi în doze de până la 40 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În studiul privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolani, nu au existat reacții adverse asupra sarcinii, parturii sau lactației la șobolani femele F₀ la doze non-toxice pentru mamă (10 și 20 mg/kg și zi) și nici efecte asupra creșterii, dezvoltării, funcției neurocomportamentale sau de reproducere a puilor (F₁). Eltrombopag a fost decelat în plasma tuturor puilor de șobolan F₁ pe întreaga durată de 22 de ore de recoltare a probelor după administrarea medicamentului la femelele F₀, sugerând că expunerea puilor de șobolan la eltrombopag s-a făcut probabil prin alăptare.

Fototoxicitate

Studii *in vitro* cu eltrombopag sugerează un risc potențial de fototoxicitate; totuși, la rozătoare nu au existat dovezi de fototoxicitate cutanată (de 10 sau 7 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) sau de fototoxicitate oculară (de ≥ 4 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În plus, un studiu de farmacologie clinică la 36 de pacienți a demonstrat faptul că fotosensibilitatea nu a crescut în urma administrării unei doze de 75 mg eltrombopag. Acest lucru a fost determinat cu ajutorul unui indice fototoxic întârziat. Cu toate acestea, un risc potențial de fotoalergie nu poate fi exclus, deoarece nu au fost efectuate studii preclinice specifice.

Studii la animalele tinere

La administrarea de doze netolerate la șobolan anterior întreruperii alăptării, au fost observate opacități oculare. La dozele tolerate, nu au fost observate opacități oculare (vezi subsecțiunea de mai sus „Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate”). În concluzie, având în vedere marjele de expunere în funcție de ASC, nu poate fi exclus un risc la apariție a cataractei asociate cu eltrombopag la pacienții copii și adolescenți. Nu există date la șobolani tineri care să sugereze un risc crescut de toxicitate la administrarea tratamentului cu eltrombopag la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți cu TIP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Revolade 12.5 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Macrogol 400 (E1521)

Polisorbat 80 (E433)

Dioxid de titan (E171)

Revolade 25 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Macrogol 400 (E1521)

Polisorbat 80 (E433)

Dioxid de titan (E171)

Revolade 50 mg film-coated tablets

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Macrogol 400 (E1521)

Dioxid de titan (E171)

Revolade 75 mg comprimate filmate

Nucleul comprimatului

Stearat de magneziu

Manitol (E421)

Celuloză microcristalină

Povidonă

Amidonglicolat de sodiu

Filmul comprimatului

Hipromeloză (E464)

Oxid roșu de fier (E172)

Oxid negru de fier (E172)

Macrogol 400 (E1521)

Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimate filmate

Blistere din aluminiu (PA-Al-PVC/Al) într-un ambalaj din carton care conține 14 sau 28 comprimate filmate și ambalaje colective care conțin 84 (3 ambalaje a câte 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg comprimate filmate

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg comprimate filmate

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg comprimate filmate

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 martie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare pliculeț conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală

Pulbere de culoare roșu-marونی până la galben.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți, cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților pediatriei cu vârsta de 1 an și peste, cu trombocitopenie imună primară (TIP), la care au trecut 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Revolade este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu infecție cu virusul hepatic C (VHC) pentru tratamentul trombocitopeniei, în situațiile în care gradul de trombocitopenie este factorul principal care împiedică inițierea sau limitează posibilitatea menținerii unei terapii optime pe bază de interferon (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Revolade este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapie imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice sau în tratamentul hepatitei cronice C și al complicațiilor acesteia.

Doze

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

Pulberea pentru suspensie orală poate determina o expunere mai mare la eltrombopag decât comprimatele (vezi pct. 5.2). Când se trece de la comprimate la pulberea pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni.

Trombocitopenie imună (primară)

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Pacienți adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Pacienți copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi.

Monitorizarea și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite, așa cum este prezentat în Tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, trebuie monitorizată lunar HLG, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Tabelul 1 Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu TIP

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
$< 50\,000/\mu\text{l}$ după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ până la $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Administrați cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ până la $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Reduceți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare de doză.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Întrerupeți administrarea eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, reinițiați tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.
* La pacienții cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.	
♦ La pacienții cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.	

Eltrombopag poate fi asociat altor medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.

Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La pacienții nesplectomizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie asociată hepatitei cronice C (VHC)

Atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu medicamente antivirale se recomandă consultarea informațiilor complete pentru prescriere a medicamentelor respective administrate concomitent pentru detalii complete privind informațiile de siguranță relevante și contraindicații.

În general, în studiile clinice, numărul de trombocite a început să crească în decurs de 1 săptămână de la inițierea terapiei cu eltrombopag. Obiectivul tratamentului cu eltrombopag trebuie să fie obținerea valorilor minime de trombocite necesare pentru inițierea terapiei antivirale, conform recomandărilor din practica clinică. Pe parcursul terapiei antivirale, obiectivul tratamentului trebuie să fie menținerea numărului de trombocite la o valoare care să prevină riscul de hemoragii, în mod normal în jurul valorii de 50 000-75 000/ μ l. Trebuie să se evite un număr de trombocite $>75\,000/\mu$ l. Trebuie utilizată cea mai mică doză de eltrombopag necesară pentru atingerea valorilor țintă. Ajustarea dozei se va face în funcție de răspunsul trombocitar.

Doza inițială

Terapia cu eltrombopag trebuie inițiată la o doză de 25 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu VHC din Asia de Est sau Asia de Sud-Est sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

Monitorizarea și ajustarea dozei

Doza de eltrombopag se va ajusta în trepte de 25 mg la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar pentru a atinge numărul țintă de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale. Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal înainte de inițierea terapiei antivirale. Este posibil ca la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite să scadă, așadar trebuie evitate reducerile imediate ale dozei de eltrombopag (vezi Tabelul 2).

În timpul terapiei antivirale, doza de eltrombopag se va ajusta după caz pentru a evita scăderea dozei de peginterferon din cauza scăderii numărului de trombocite care poate supune pacienții unui risc de hemoragii (vezi Tabelul 2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal în timpul terapiei antivirale până când se atinge un număr stabil de trombocite, de obicei în jur de 50 000-75 000/ μ l. Ulterior trebuie efectuată lunar hemoleucograma completă inclusiv numărătoarea trombocitară și trebuie să se obțină frotiul de sânge periferic. Trebuie avute în vedere scăderi ale dozei zilnice în trepte de 25 mg în cazul în care numărul de trombocite depășește valoarea țintă. Se recomandă să se aștepte 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei.

Nu trebuie să se depășească o doză de 100 mg eltrombopag administrată o dată pe zi.

Tabelul 2 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacenți cu VHC în timpul terapiei antivirale

Numărul de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μ l după minimum 2 săptămâni de terapie	Creșteți doza zilnică cu 25 mg până la maximum 100 mg/zi.
$\geq 50\ 000/\mu$ l și $\leq 100\ 000/\mu$ l	Utilizați cea mai mică doză de eltrombopag, după caz, pentru a evita scăderea dozei de peginterferon
>100 000/ μ l și $\leq 150\ 000/\mu$ l	Scădeți doza zilnică cu 25 mg. Așteptați 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei*.
>150 000/ μ l	Opriți tratamentul cu eltrombopag; creșteți frecvența monitorizării trombocitelor de două ori, săptămânal. După ce numărul de trombocite este $\leq 100\ 000/\mu$ l, reluați terapia cu o scădere a dozei zilnice de 25 mg*.
* în cazul pacienților cărora li se administrează 25 mg eltrombopag o dată pe zi, trebuie avută în vedere reluarea terapiei la o doză de 25 mg o dată la două zile.	
♦ la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite poate scădea, în consecință trebuie evitate scăderile imediate ale dozei de eltrombopag.	

Întreruperea terapiei

Dacă după 2 săptămâni de terapie cu eltrombopag la doza de 100 mg nu se obține numărul de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale, tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt.

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt la finalizarea terapiei antivirale dacă nu există o altă justificare pentru continuarea acestuia. Tratamentul trebuie de asemenea întrerupt în cazul unor creșteri excesive ale numărului de trombocite sau al unor anomalii importante ale analizelor funcției hepatice.

Anemie aplastică severă

Schema inițială de dozare

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag (vezi pct. 5.1). Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\ 000/\mu$ l. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, doza trebuie crescută până la 50 mg zilnic înainte de creșterea dozei cu 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema de dozare a eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 3.

Tabelul 3 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacienții cu anemie aplastică severă

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μ l după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții care iau 25 mg o dată pe zi, se crește doza până la 50 mg zilnic înainte de a se crește doza cu 50 mg.
$\geq$ 50 000/ μ l la $\leq$ 150 000/ μ l	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150 000/ μ l la $\leq$ 250 000/ μ l	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250 000/ μ l	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq$ 100 000/ μ l, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

Reducerea dozei la pacienții cu răspuns pe trei linii (leucocite, hematii și trombocite)

La pacienții care obțin un răspuns pe trei linii, inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%.

Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și valorile hemoleucogramei monitorizate. Dacă numărul de trombocite scade la <30 000/ μ l, hemoglobina scade la <9 g/dl sau numărul absolut al neutrofililor (NAN) <0,5 x 10⁹/l, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă anterioară.

Întreruperea terapiei

Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, terapia trebuie întreruptă. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată (vezi pct. 4.4 și 4.8). În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din Tabelul 3) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară (vezi pct. 4.8).

Categorii speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh $\geq$ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză portală venoasă (vezi pct. 4.4).

Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cronică și insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 6). La pacienții cu VHC cronică și la pacienții cu AAS cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat la o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 2 săptămâni înainte de creșterea dozei.

Există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică și evenimente tromboembolice (ET), la pacienții cu trombocitopenie cu boală hepatică cronică avansată tratați cu eltrombopag în vederea pregătirii pentru proceduri invazive sau la pacienții cu VHC cărora li se administrează terapie antivirală (vezi pct 4.4 și 4.8).

Persoane vârstnice

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 65 de ani și nu există experiență la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 85 de ani. În studiile clinice cu eltrombopag, per global nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța eltrombopag la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani față de pacienții mai tineri. Din experiența clinică raportată nu s-au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici (vezi pct. 5.2).

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu VHC și AAS și cu vârsta peste 75 de ani. Se recomandă prudență în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți originari din Asia de Est/Sud-Est

În cazul pacienților adulți și copii originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Numărul de trombocite al pacientului trebuie să fie monitorizat în continuare și trebuie urmate criteriile standard pentru ajustarea ulterioară a dozei.

Copii și adolescenți

Revolade nu este recomandat la copiii cu TIP, cu vârsta sub 1 an, din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea.

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la copii și adolescenți (<18 ani) cu trombocitopenie cronică asociată cu VHC nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la copii și adolescenți (<18 ani) cu AAS nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

Mod de administrare (vezi pct. 6.6)

Administrare orală.

Suspensia trebuie administrată cu cel puțin două ore înainte sau patru ore după orice produse care conțin cationi polivalenți (de exemplu, fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc), precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la eltrombopag sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul tratamentului cu eltrombopag în asociere cu terapie pe bază de interferon la pacienți cu trombocitopenie cu VHC cu boală hepatică cronică avansată, definită prin valori scăzute ale albuminei ≤ 35 g/l sau scor MELD (model pentru boală hepatică în stadiu terminal) ≥ 10 , există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică cu potențial letal și evenimente tromboembolice. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul de pacienți care atingeau răspunsul virusologic susținut (RVS) comparativ cu placebo au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu o valoare inițială a albuminei ≤ 35 g/l) comparativ cu grupul în totalitate. La acești pacienți, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat doar de medici cu experiență în tratamentul bolii hepatice avansate asociate VHC, și doar atunci când riscul de trombocitopenie sau de amânare a terapiei antivirale justifică intervenția. Dacă tratamentul este considerat a fi indicat din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Asocierea cu agenți antivirali cu acțiune directă

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea în asociere cu agenți antivirali cu acțiune directă aprobați pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHC.

Riscul de hepatotoxicitate

Administrarea eltrombopag poate determina valori anormale ale analizelor funcției hepatice și hepatotoxicitate severă, care poate avea potențial fatal (vezi pct. 4.8).

Nivelurile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe. Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubina este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau ≥ 3 x față de valorile inițiale, sau >5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
- însoțite de creșterea bilirubinei directe sau
- însoțite de simptome clinice de leziune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.

Administrarea eltrombopag la pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie să se facă cu precauție. La pacienții cu TIP și AAS trebuie folosită o doză inițială mai mică de eltrombopag. Este necesară o monitorizare atentă în cazul administrării la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Decompensare hepatică (utilizare cu interferon)

Decompensarea hepatică în cazul pacienților cu hepatită cronică C: este necesară monitorizare la pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 la momentul inițial.

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză hepatică pot prezenta risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează terapie cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, peritonită bacteriană spontană) au apărut mai frecvent în brațul de tratament cu eltrombopag (11%) decât în grupul la care s-a administrat placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu un scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul care a obținut RVS comparativ cu placebo, au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu valori inițiale de albumină ≤ 35 g/l), comparativ cu grupul per ansamblu. Eltrombopag trebuie administrat la astfel de pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de decompensare hepatică. Pentru criteriile de întrerupere a tratamentului consultați informațiile de prescriere ale interferonului respectiv. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă terapia antivirală este oprită ca urmare a decompensării hepatice.

Complicații trombotice/tromboembolice

În studiile controlate la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cărora li s-a administrat tratament pe bază de interferon (n=1 439), 38 din 955 pacienți (4%) tratați cu eltrombopag și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Complicațiile trombotice/tromboembolice au inclus atât evenimente venoase cât și arteriale. Majoritatea evenimentelor tromboembolice nu au fost grave și s-au remis până la sfârșitul studiului. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag comparativ cu <1% pentru placebo). Nu a fost observată o relație temporală specifică între începutul tratamentului și evenimentele tromboembolice. Pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 , au prezentat un risc de două ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai ridicate de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani au avut un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri. Eltrombopag trebuie administrat la acești pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de evenimente tromboembolice.

Riscul evenimentelor tromboembolice este crescut în cazul pacienților cu boli cronice hepatice tratați cu eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni în vederea pregătirii pentru proceduri invazive. Șase din cei 143 de pacienți adulți (4%) cu boli hepatice cronice tratați cu eltrombopag au prezentat evenimente tromboembolice (toate la nivelul sistemului venos portal) și doi din 145 (1%) de pacienți din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice (un eveniment tromboembolic la nivelul sistemului portal venos și un infarct de miocard). Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat o complicație trombotică la un număr de trombocite $>200\ 000/\mu\text{l}$ și la 30 de zile de la ultima doză de eltrombopag. Eltrombopag nu este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu boală hepatică cronică ca pregătire pentru proceduri invazive.

În studiile clinice cu eltrombopag la pacienți cu TIP au fost observate evenimente tromboembolice la valori scăzute și normale ale numărului de trombocite. Este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism incluzând, dar fără a se limita la factori de risc congenitali (de exemplu Factor V Leiden) sau dobândiți (de exemplu deficit de ATIII, sindrom antifosfolipidic), vârsta înaintată, perioade prelungite de imobilizare, afecțiuni maligne, utilizarea de contraceptive sau terapii de substituție hormonală, intervenții chirurgicale/traumatisme, obezitatea și fumatul. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție și trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu eltrombopag dacă numărul de trombocite depășește valorile țintă (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu/risc trebuie luat în considerare la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice de orice etiologie.

Nu a fost identificat niciun caz de evenimente tromboembolice într-un studiu clinic privind AAS refractară. Totuși, riscul apariției acestor evenimente nu poate fi exclus la această categorie de pacienți din cauza numărului limitat de pacienți expuși. Date fiind faptul că, la pacienții cu AAS, este indicată cea mai mare doză autorizată (150 mg/zi) și natura reacției, la această categorie de pacienți pot fi anticipate evenimente tromboembolice.

Eltrombopag nu trebuie utilizat la pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală. Atunci când tratamentul este considerat adecvat, este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemoragia după întreruperea eltrombopag

La întreruperea tratamentului cu eltrombopag, este probabil să reapară trombocitopenia. După întreruperea administrării eltrombopag, la majoritatea pacienților numărul de trombocite revine la nivelurile inițiale în decurs de 2 săptămâni, ceea ce crește riscul de hemoragie și, în unele cazuri, poate duce la hemoragie. Acest risc este crescut dacă tratamentul cu eltrombopag este întrerupt în prezența anticoagulantelor sau a medicamentelor antiplachetare. Se recomandă ca, în cazul întreruperii tratamentului cu eltrombopag, tratamentul TIP să fie reluat conform ghidurilor actuale de tratament. Atitudinea terapeutică suplimentară poate include întreruperea tratamentului cu anticoagulate și/sau antiagregante plachetare, antagonizarea activității anticoagulante sau plachetare. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu eltrombopag.

În studiile clinice în VHC, a fost raportată o incidență mai mare de hemoragii gastro-intestinale, inclusiv cazurile grave și letale, după întreruperea terapiei cu peginterferon, ribavirină și eltrombopag. După întreruperea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru orice semne sau simptome de hemoragie gastro-intestinală.

Formarea de reticulină în măduva osoasă și riscul de fibroză medulară

Eltrombopag poate crește riscul de dezvoltare sau progresie a fibrelor de reticulină în măduva osoasă. Relevanța acestei observații, ca și în cazul altor agoniști ai receptorului trombopoietinei (R-TPO), nu a fost încă stabilită.

Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili nivelul inițial al anomaliilor morfologice celulare. După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară. Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii). Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Există o posibilitate teoretică că agoniștii R-TPO pot stimula progresia neoplaziilor hematologice existente, cum este SMD. Agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) sunt factori de creștere care duc la multiplicarea celulelor progenitoare trombopoietice, diferențierea și producerea trombocitelor. Receptorul TPO este exprimat predominant pe suprafața celulelor liniei mieloid.

În cadrul studiilor clinice cu agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) la pacienții cu SMD, au fost observate cazuri de creșteri trecătoare ale numărului celulelor blastice și au fost raportate agravări ale cazurilor de SMD cu evoluție către leucemie mieloidă acută (LMA).

Diagnosticul de TIP sau de AAS în cazul adulților și pacienților vârstnici trebuie confirmat prin excluderea altor patologii cărora li se asociază trombocitopenia, în special trebuie exclus diagnosticul de SMD. Se recomandă efectuarea unui aspirat de măduvă osoasă și a unei biopsii pe durata bolii și a tratamentului, mai ales în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și în cazul pacienților cu afectare sistemică sau care au semne și simptome neobișnuite, cum sunt creșteri ale numărului celulelor blastice periferice.

Eficacitatea și siguranța Revolade nu au fost stabilite în tratamentul trombocitopeniei cauzate de SMD. Revolade nu trebuie utilizat, în afara studiilor clinice, pentru trombocitopenia indusă de SMD sau pentru orice altă cauză de trombocitopenie cu excepția indicațiilor aprobate.

Anomalii citogenetice și progresia la SMD/LMA la pacienții cu AAS

Se cunoaște că anomaliile citogenetice apar la pacienții cu AAS. Nu se cunoaște dacă eltrombopag crește riscul apariției anomaliilor citogenetice la pacienții cu AAS. În studiul clinic de fază II privind AAS refractară și eltrombopag în care s-a administrat o doză inițială de 50 mg/ml (crescut la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi), (ELT112523) incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienți adulți [7/41 (4 dintre aceștia prezentau modificări la nivelul cromozomului 7)]. Timpul median până la o anomalie citogenetică a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag la o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența noilor anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (3 dintre aceștia au prezentat modificări la nivelul cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

În studiile clinice cu eltrombopag în AAS, 4% dintre pacienți (5/133) au fost diagnosticați cu SMD. Timpul median până la diagnosticare a fost de 3 luni de la începerea tratamentului cu eltrombopag.

Pentru pacienții cu AAS refractari la terapia imunosupresoare sau cărora li s-a administrat anterior terapie imunosupresoare în exces, se recomandă examinarea măduvei osoase cu studii de citogenetică înaintea inițierii tratamentului cu eltrombopag, la 3 luni de tratament și la alte 6 luni, ulterior. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie evaluat dacă este adecvată continuarea administrării eltrombopag.

Modificări oculare

Cataracta a fost observată în studiile toxicologice cu eltrombopag la rozătoare (vezi pct. 5.3). În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC tratați cu interferon (n=1 439), progresia cataractei/cataractelor preexistente(e) la momentul inițial sau cataracte nou apărute au fost raportate la 8% din grupul de tratament cu eltrombopag și la 5% din grupul placebo. La pacienții cu VHC tratați cu interferon, ribavirină și eltrombopag au fost raportate hemoragii retiniene, cea mai mare parte de gradul 1 sau 2 (2% din grupul de tratament cu eltrombopag și 2% din grupul placebo. Hemoragiile s-au produs pe suprafața retinei (preretinian), sau sub retină (subretinian), sau la nivelul țesutului retinian. Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

Prelungirea intervalului QT/QTc

Un studiu privind intervalul QTc la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză de eltrombopag de 150 mg pe zi nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra repolarizării cardiace. Prelungirea intervalului QTc a fost raportată în studiile clinice la pacienți cu TIP și la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor evenimente de prelungire a QTc.

Disparația răspunsului la eltrombopag

Disparația răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns trombocitar prin tratamentul cu eltrombopag administrat în intervalul de dozaj recomandat trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali, inclusiv a creșterii reticulinei medulare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile de mai sus pentru TIP se aplică și la copii și adolescenți.

Interferența cu analizele de laborator

Eltrombopag are o culoare intensă, prin urmare, poate interfera cu unele analize de laborator. Au fost raportate modificări ale culorii plasmelor și interferența cu testele pentru bilirubinemie totală și creatininemie la pacienții tratați cu Revolade. Dacă rezultatele analizelor de laborator și observațiile clinice nu corespund, pentru determinarea validității rezultatului poate fi utilă reefectuarea testelor, utilizând o altă metodă de analiză.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele eltrombopag asupra altor medicamente

Inhibitorii HMG CoA reductazei

Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 5 zile cu o singură doză de 10 mg rosuvastatină, substrat al OATP1B1 și BCRP, la 39 de adulți sănătoși, a determinat creșterea C_{max} plasmatică a rosuvastatinei cu 103% (interval de încredere [II] 90%: 82%, 126%) și $ASC_{0-\infty}$ cu 55% (II 90%: 42%, 69%). Sunt așteptate și interacțiuni cu alți inhibitori de HMG-CoA reductază, inclusiv atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, pravastatină și simvastatină. În cazul administrării concomitente cu eltrombopag, trebuie luată în considerare administrarea unei doze reduse de statine și efectuarea unei monitorizări stricte a reacțiilor adverse ale statinei (vezi pct. 5.2).

Substraturi OATP1B1 și BCRP

Administrarea concomitentă a eltrombopag și a substraturilor OATP1B1 (de exemplu, metotrexat) și BCRP (de exemplu, topotecan și metotrexat) trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale citocromului P450

În studii cu microzomi umani hepatici, eltrombopag (până la 100 μ M) nu a produs inhibarea *in vitro* a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 și 4A9/11 și a inhibat CYP2C8 și CYP2C9, inhibare evidențiată folosind paclitaxel și diclofenac ca substraturi standard. Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 7 zile la 24 pacienți bărbați sănătoși nu a determinat inhibarea sau inducția metabolizării substraturilor standard pentru 1A2 (cafeină), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) sau 3A4 (midazolam) în cazul oamenilor. Nu sunt preconizate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic când eltrombopag este administrat concomitent cu substraturi ale citocromului CYP450 (vezi pct. 5.2).

Inhibitori de protează VHC

Nu este necesară ajustarea dozelor la administrarea concomitentă a eltrombopag cu telaprevir sau boceprevir. Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, nu a modificat expunerea plasmatică la telaprevir.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu boceprevir 800 mg la interval de 8 ore, nu a modificat $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatică a boceprevir, dar a determinat creșterea C_{max} plasmatică cu 20% și scăderea C_{min} cu 32%. Relevanța clinică a scăderii C_{min} nu a fost stabilită; se recomandă creșterea monitorizării clinice și de laborator pentru supresia VHC.

Efectele altor medicamente asupra eltrombopag

Ciclosporină

A fost observată o scădere a expunerii la eltrombopag la administrarea concomitentă a ciclosporinei 200 mg și 600 mg (un inhibitor BCRP). Administrarea concomitentă a 200 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 25%, respectiv 18%. Administrarea concomitentă a 600 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 39%, respectiv 24%. Ajustarea dozei de eltrombopag este permisă în timpul tratamentului în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi pct. 4.2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin săptămânal, timp de 2 până la 3 săptămâni, atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu ciclosporina. Este posibil să fie necesară creșterea dozei de eltrombopag în funcție de numărul de trombocite.

Cationi polivalenți (chelare)

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc. Administrarea unei singure doze de eltrombopag 75 mg cu un antiacid care conține un cation polivalent (1 524 mg hidroxid de aluminiu și 1 425 mg carbonat de magneziu) a scăzut $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 70% (Î 90%: 64%, 76%) și C_{max} plasmatică cu 70% (Î 90%: 62%, 76%). Eltrombopag trebuie administrat cu minimum două ore înaintea sau cu patru ore după administrarea oricăror produse, cum sunt antiacidele, produsele lactate sau suplimentele minerale care conțin cationi polivalenți pentru a evita reducerea semnificativă a absorbției eltrombopag ca urmare a chelării (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Administrarea concomitentă de eltrombopag cu lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) poate determina o scădere a concentrației de eltrombopag. Un studiu la 40 de voluntari sănătoși a arătat că administrarea concomitentă a unei doze unice de 100 mg eltrombopag cu doze repetate de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi a condus la scăderea $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 17% (Î 90%: 6,6%, 26,6%). Din această cauză se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a eltrombopag cu lopinavir/ritonavir. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție în vederea stabilirii corecte a dozei de eltrombopag în momentul inițierii sau întreruperii tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

Inhibitori și inductori ai CYP1A2 și CYP2C8

Eltrombopag este metabolizat prin multiple căi, inclusiv CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 și UGT1A3 (vezi pct. 5.2). Este puțin probabil ca medicamentele care inhibă sau induc o singură enzimă să afecteze în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale eltrombopag, în timp ce medicamentele care inhibă sau induc enzime multiple au potențialul de a crește (de exemplu fluvoxamina) sau de a scădea (de exemplu rifamicina) concentrațiile de eltrombopag.

Inhibitori de protează VHC

Rezultatele unui studiu de interacțiune farmacocinetică (FC) medicament-medicament arată că administrarea concomitentă de doze repetate de boceprevir 800 mg la interval de 8 ore sau telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, cu o singură doză de eltrombopag 200 mg nu a modificat expunerea plasmatică la eltrombopag într-o măsură semnificativă clinic.

Medicamente pentru tratamentul TIP

În studiile clinice, medicamentele utilizate în tratamentul TIP în asociere cu eltrombopag au fost corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, imunoglobulină administrată intravenos (IGIV) și imunoglobulină anti-D. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat atunci când eltrombopag este asociat cu alte medicamente pentru tratamentul TIP pentru a evita ca numărul acestora să se situeze în afara limitelor recomandate (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alimente

Administrarea eltrombopag sub formă de comprimate sau pulbere pentru suspensie orală cu o masă cu conținut mare de calciu (de exemplu, o masă care a inclus lactate) a redus semnificativ $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale eltrombopag. În schimb, administrarea eltrombopag cu 2 ore înainte unei mese sau cu 4 ore după o masă cu conținut mare de calciu sau cu alimente cu conținut redus de calciu [<50 mg calciu] nu a modificat expunerea plasmatică a eltrombopag într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Administrarea unei doze unice de 50 mg de eltrombopag sub formă de comprimate, cu un mic dejun standard, cu conținut caloric și lipidic ridicat, care a inclus lactate a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 59% și C_{max} medie cu 65%.

Administrarea unei doze unice de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală, cu o masă cu conținut ridicat de calciu, conținut moderat de lipide și cu conținut caloric moderat a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 75% și C_{max} medie cu 79%. Această scădere a expunerii a fost atenuată când o doză unică de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală a fost administrată cu 2 ore înainte de o masă cu conținut ridicat de calciu ($ASC_{0-\infty}$ medie a scăzut cu 20% și C_{max} medie cu 14%).

Alimentele cu conținut redus de calciu (<50 mg calciu), inclusiv fructe, șuncă slabă și carne de vită macră și suc de fructe fără suplimente (de calciu, magneziu sau fier), lapte de soia și cereale fără suplimente, nu au avut un impact semnificativ asupra expunerii la eltrombopag, indiferent de conținutul de calorii și lipide (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eltrombopag la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Revolade nu este recomandat în timpul sarcinii.

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Revolade nu este recomandat la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eltrombopag/metaboliții acestuia se excretă în laptele matern. Studiile la animale au evidențiat că este probabil ca eltrombopag să fie excretat în lapte (vezi pct. 5.3); de aceea, nu poate fi exclus riscul pentru copilul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Revolade având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La masculi și femele de șobolan, fertilitatea nu a fost afectată la expuneri comparabile cu cele la om. Cu toate acestea, nu se poate exclude un risc pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eltrombopag are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie avute în vedere starea clinică a pacientului și profilul de reacții adverse al eltrombopag, care include amețea și lipsa stării de vigilență, atunci când este luată în considerare capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini care necesită judecată și abilități cognitive și motorii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Trombocitopenie imună la pacienți adulți și copii și adolescenți

Siguranța Revolade a fost evaluată la pacienți adulți (N=763), utilizând studiile centralizate, dublu-orbe, controlate cu placebo, TRA100773A și B, TRA102537 (RAISE) și TRA113765, în care 403 pacienți au fost expuși la Revolade și 179 la placebo, pe lângă datele din studiile deschise finalizate (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) și TRA112940 (vezi pct. 5.1). Pacienții au administrat medicamentul studiat timp de până la 8 ani (în EXTEND). Cele mai importante reacții adverse grave au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus: greață, diaree, valori crescute ale alanin aminotransferazei și dursalgie.

Siguranța Revolade la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani), cu TIP tratată anterior, a fost demonstrată în două studii (N=171) (vezi pct. 5.1). PETIT2 (TRA115450) a fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu două părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat Revolade (n=63) sau placebo (n=29) timp de până la 13 săptămâni în perioada randomizată a studiului. PETIT (TRA108062) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tip cohort *staggered*, în trei părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și au administrat Revolade (n=44) sau placebo (n=21), timp de până la 7 săptămâni. Profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu unele reacții adverse suplimentare marcate cu ♦ în tabelul de mai jos. Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții pediatrici cu TIP cronică, cu vârsta de 1 an și peste ($\geq 3\%$ și mai mult decât cei cărora li s-a administrat placebo) au fost infecție a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, tuse, diaree, febră, rinită, durere abdominală, durere orofaringiană, durere dentară, erupție cutanată tranzitorie, valori crescute ale AST și rinoree.

Trombocitopenie cu infecție VHC la pacienții adulți

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratați cu eltrombopag) și ENABLE 2 (TPL108390 n=805) au fost studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, pentru a evalua eficacitatea și siguranța Revolade la pacienții cu trombocitopenie cu infecție VHC, care au fost de altfel eligibili pentru inițierea terapiei antivirale. În studiile privind VHC, populația de siguranță a constat în toți pacienții randomizați care au administrat medicamentul de studiu în regim dublu-orb, în Partea 2 a ENABLE 1 (tratament cu Revolade n=450, tratament cu placebo n=232) și ENABLE 2 (tratament cu Revolade n=506, tratament cu placebo n=252). Pacienții sunt analizați în funcție de tratamentul administrat (populație totală de siguranță, în regim dublu-orb, Revolade n=955 și placebo n=484). Cele mai importante reacții adverse grave identificate au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus: cefalee, anemie, apetit alimentar scăzut, insomnie, tuse, greață, diaree, hiperbilirubinemie, alopecie, prurit, mialgie, febră, fatigabilitate, boală asemănătoare gripei, astenie, frisoane și edeme periferice.

Anemie aplastică severă a pacienți adulți

Siguranța Revolade la pacienții adulți cu AAS a fost evaluată într-un studiu deschis, cu braț unic de tratament, (N=43) în care 11 pacienți (26%) au fost tratați timp de >6 luni și 7 pacienți (16%) au fost tratați timp de >1 an (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la cel puțin 10% au inclus cefalee, amețală, tuse, durere orofaringiană, rinoree, greață, diaree, durere abdominală, valori crescute ale transaminazelor, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, oboseală, și febră.

Anemia aplastică severă la copii și adolescenți

Siguranța Revolade la pacienții copii și adolescenți cu AAS refractară/recidivată (cohorta A; n=14) sau la pacienți cărora nu li s-a administrat anterior tratament (cohorta B; n=37) a fost evaluată într-un studiu deschis, necontrolat, de creștere a dozei intra-pacient (N total=51) (a se vedea și pct. 5.1 pentru detaliile studiului). Au fost raportate reacții adverse de interes special, incluzând afectarea renală acută, hepatotoxicitate, evenimente tromboembolice și evoluție clonală sau anomalie citogenetică, la 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%), respectiv 1 (2,0%) pacienți. Per total, frecvența, tipul și severitatea reacțiilor adverse observate în asociere cu eltrombopag la pacienți copii și adolescenți cu AAS au corespuns celor observate la pacienții adulți cu AAS.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos utilizând baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență sunt din studiile la pacienți adulți cu TIP (N=763), din studiile la pacienți copii și adolescenți cu TIP (N=107), din studiile la pacienți cu infecție VHC (N=1 520), din studiile la pacienți adulți cu AAS (N=43), pacienți copii și adolescenți cu AAS (N=51) și din raportări de după punerea pe piață (Tabelele 4, 5 și 6). În cadrul fiecărei clase de organe, aparate și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții enumerate mai întâi. Categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4 Reacții adverse la populația de studiu cu TIP

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită*, infecție a căilor respiratorii superioare*
	Frecvente	Faringită, gripă, herpes oral, pneumonie, sinuzită, amigdalită, infecții ale tractului respirator, gingivită
	Mai puțin frecvente	Infecție cutanată
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Cancer rectosigmoidian
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, eozinofilie, leucocitoză, trombocitopenie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de leucocite
	Mai puțin frecvente	Anizocitoză, anemie hemolitică, mielocitoză, creșterea numărului de neutrofile, prezența mielocitelor în sânge, creșterea numărului de trombocite, creșterea valorilor hemoglobinei
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate

Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie, scăderea apetitului alimentar, creșteri ale nivelului de acid uric
	Mai puțin frecvente	Anorexie, gută, hipocalcemie
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări de somn, depresie
	Mai puțin frecvente	Apatie, modificări de dispoziție, senzație de plâns iminent
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii, hipoestezie, somnolență, migrenă
	Mai puțin frecvente	Tremor, tulburări de echilibru, dizestezie, hemipareză, migrenă cu aură, neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, tulburări de vorbire, neuropatie toxică, cefalee vasculară
Tulburări oculare	Frecvente	Sindromul ochiului uscat, vedere neclară, dureri oculare, acuitate vizuală redusă
	Mai puțin frecvente	Opacități lenticulare, astigmatism, cataractă corticală, lăcrimare crescută, hemoragie retiniană, epiteliopatie pigmentară retiniană, acuitate vizuală redusă, valori anormale ale testelor de acuitate vizuală, blefarită, keratoconjunctivită sicca
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Otalgie, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie, infarct miocardic acut, tulburări cardiovasculare, cianoză, tahicardie sinusală, prelungirea intervalului QT
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboză venoasă profundă, hematom, bufeuri
	Mai puțin frecvente	Embolism, tromboflebită superficială, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse*
	Frecvente	Durere orofaringeană, rinoree*
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar, infarct pulmonar, disconfort nazal, vezicule orofaringiene, afecțiuni ale sinusurilor, sindrom de apnee în somn
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Ulcerație bucală, durere dentară*, vărsături, dureri abdominale*, hemoragie bucală, flatulență * Foarte frecvente în PTI la copii
	Mai puțin frecvente	Xerostomie, glosodinie, sensibilitate abdominală, materii fecale decolorate, toxiinfecție alimentară, tranzit intestinal accelerat, hematemeză, disconfort oral
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșteri ale alanin aminotransferazei [†]
	Frecvente	Creșteri ale aspartat aminotransferazei [†] , hiperbilirubinemie, tulburări ale funcției hepatice
	Mai puțin frecvente	Colestază, leziuni hepatice, hepatită, afectare hepatică indusă de medicament
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, alopecie, hiperhidroză, prurit generalizat, peteșii
	Mai puțin frecvente	Urticarie, dermatoză, transpirații reci, eritem, melanoză, tulburări pigmentare, modificări de culoare ale pielii, exfolierea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dorsalgie
	Frecvente	Mialgie, spasme musculare, dureri musculo-scheletale, dureri la nivelul oaselor

	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie, hipercreatininemie, microangiopatie trombotică cu insuficiență renală [‡]
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală, leucociturie, sindrom nefrotic, nicturie, creșterea ureei sangvine, creșterea raportului proteine-creatinină în urină
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Frecvente	Menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră*, dureri în piept, astenie *Foarte frecvente în PTI la copii
	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură, hemoragii la locul de punționare vasculară, senzație de nervozitate, inflamarea rănilor, stare generală de rău, senzație de corp străin
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale fosfatazei alcaline sangvine
	Mai puțin frecvente	Creșteri ale albuminei sangvine, ale proteinelor totale, scăderi ale albuminei sangvine, creșterea pH-ului urinei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Arsuri solare
* Reacții adverse suplimentare observate în studiile la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani). † Creșteri ale alanin aminotransferazei și ale aspartat aminotransferazei pot apărea concomitent, dar cu o frecvență mai mică. ‡ Termeni grupați, cu termeni agreeți afectare renală acută și insuficiență renală.		

Tabelul 5 Reacții adverse la populația de studiu cu infecție VHC (în asociere cu terapie antivirală cu interferon și ribavirină)

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator superior, bronșită, rinofaringită, gripă, herpes oral
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită, faringită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Neoplasm hepatic malign
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Limfopenie
	Mai puțin frecvente	Anemie hemolitică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea apetitului alimentar
	Frecvente	Hiperglicemie, scăderea anormală a greutatei corporale
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie, anxietate, tulburări de somn
	Mai puțin frecvente	Stare de confuzie, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli, tulburări de atenție, disgeuzie, encefalopatie hepatică, letargie, tulburări de memorie, parestezii
Tulburări oculare	Frecvente	Cataractă, exudate retiniene, xeroftalmie, icter ocular, hemoragie retiniană

Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee, durere orofaringiană, dispnee de efort, tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Vărsături, ascită, dureri abdominale, dureri abdominale superioare, dispepsie, xerostomie, constipație, distensie abdominală, dureri dentare, stomatită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, disconfort abdominal, varice esofagiene
	Mai puțin frecvente	Hemoragie a varicelor esofagiene, gastrită, stomatită aftoasă
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie, icter, afectare hepatică indusă de medicament
	Mai puțin frecvente	Tromboză portală, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, xerodermie, eczeme, erupție pruritică, eritem, hiperhidroză, prurit generalizat, alopecie
	Mai puțin frecvente	Leziuni cutanate, depigmentarea pielii, hiperpigmentarea pielii, sudorație nocturnă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Frecvente	Artralgie, spasme musculare, dursalgie, dureri la nivelul extremităților, dureri musculoscheletice, dureri osoase
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică, cu insuficiență renală acută [†] , disurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră, fatigabilitate, simptome asemănătoare gripei, astenie, frisoane
	Frecvente	Iritabilitate, durere, stare generală de rău, reacție în zona de injectare, dureri toracice de origine necardiacă, edem, edem periferic
	Mai puțin frecvente	Prurit la locul de injectare, erupții cutanate tranzitorii la locul de injectare, disconfort toracic
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale bilirubinei plasmatice, scăderea greutateii corporale, scăderea numărului de leucocite, scăderea hemoglobinei, scăderea numărului de neutrofile, creșterea ratei internaționale normalizate, prelungirea timpului de tromboplastină parțial activată, creșterea glicemiei, scăderi ale albuminемiei
	Mai puțin frecvente	Prelungirea intervalului QT la electrocardiogramă

[†] Termeni grupați, cu termeni agreeți oligurie, insuficiență renală și afectare renală.

Tabelul 6 Reacții adverse la populația de studiu cu AAS

Baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Neutropenie, infarct splenic
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Supraîncărcare ferică, apetit alimentar scăzut, hipoglicemie, apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Sincopă
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, cataractă, icter ocular, vedere încetoșată, vedere afectată, flocoane vitroase
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse, durere orofaringiană, rinoree
	Frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, durere abdominală
	Frecvente	Vezicule ale mucoasei orale, durere orală, vărsături, disconfort abdominal, constipație, sângerări gingivale, distensie abdominală, disfagie, decolorare a materiilor fecale, umflare a limbii, tulburare a motilității gastro-intestinale, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor
	Frecvente	Valori crescute ale bilirubinei (hiperbilirubinemie), icter
	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică indusă de medicament*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Peteșii, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, leziuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii maculare
	Cu frecvență necunoscută	Depigmentarea pielii, hiperpigmentarea pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare
	Frecvente	Durere de spate, mialgie, durere la nivelul oaselor
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, frisoane
	Frecvente	Astenie, edem periferic, stare de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori plasmatice crescute ale creatin fosfokinazei

Descrierea anumitor reacții adverseEvenimente tromboembolice/trombotice (ET)

În 3 studii clinice controlate și 2 fără lot de control, dintre pacienții adulți cu TIP cronică la care s-a administrat eltrombopag (n=446), 17 pacienți au prezentat un număr de 19 evenimente tromboembolice, care au inclus (în ordinea descrescătoare a incidenței) tromboză venoasă profundă (n=6), embolie pulmonară (n=6), infarct miocardic acut (n=2), infarct cerebral (n=2), embolie (n=1) (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu placebo-controlat (n=288, populația de siguranță), după 2 săptămâni de tratament în vederea pregătirii pentru proceduri invazive, 6 din cei 143 (4%) de pacienți adulți cu boală cronică hepatică tratați cu eltrombopag au prezentat 7 evenimente tromboembolice la nivelul sistemului venos portal și 2 din cei 145 (1%) de pacienți din grupul placebo au prezentat 3 evenimente tromboembolice. Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic la un număr de trombocite $>200\ 000/\mu\text{l}$.

Nu au fost identificați alți factori de risc specifici la pacienții care au prezentat un eveniment tromboembolic, cu excepția prezenței unui număr de trombocite $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC (n=1 439), 38 din 955 de pacienți (4%) tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent tip de eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag comparativ cu $<1\%$ pentru placebo) (vezi pct. 4.4). Pacienții cu valori scăzute de albumină ($\leq 35\text{ g/l}$) sau cu scor MELD ≥ 10 prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai crescute de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri.

Decompensare hepatică (utilizarea împreună cu interferon)

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză pot prezenta un risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează tratament cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, peritonită bacteriană spontană) a fost raportată mai frecvent în brațul de tratament cu eltrombopag (11%) decât în grupul tratat cu placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină ($\leq 35\text{ g/l}$) sau scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. Eltrombopag trebuie administrat numai la astfel de pacienți după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de decompensare hepatică (vezi pct. 4.4).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice controlate în PTI cronică cu administrarea eltrombopag, s-au observat creșteri ale valorilor plasmatică ale ALT, AST și bilirubinei (vezi pct. 4.4).

Aceste creșteri au fost, în general, ușoare, (Grad 1-2), reversibile și neînsoțite de simptome clinice care ar indica o funcție afectată a ficatului. În cele 3 studii controlate cu placebo la adulți cu PTI cronică, 1 pacient din grupul în care s-a administrat placebo și 1 pacient din grupul în care s-a administrat eltrombopag au prezentat valori anormale de Gradul 4 la testele hepatice. În două studii controlate cu placebo la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu PTI cronică, s-au raportat valori ALT $\geq 3 \times \text{LNVS}$ la 4,7%, respectiv 0% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În 2 studii clinice controlate la pacienți cu HCV, au fost raportate valori ALT sau AST $\geq 3 \times \text{LNVS}$ la 34%, respectiv 38% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respective placebo. Cei mai mulți dintre pacienții care au administrat eltrombopag în asociere cu terapia cu peginterferon / ribavirin vor prezenta hiperbilirubinemie indirectă. Per total, s-a raportat o valoare totală a bilirubinei $\geq 1,5 \times \text{LNVS}$ la 76%, respectiv 50% dintre pacienții la care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În studiul de fază 2, cu braț unic de tratament, privind AAS refractară, cu tratament în monoterapie, au fost raportate valori ale ALT sau AST $>3 \times \text{LNSV}$ concomitent cu valori ale bilirubinei totale (indirecte) $>1,5 \times \text{LNSV}$ la 5% dintre pacienți. Valoarea bilirubinei totale $>1,5 \times \text{LNSV}$ a apărut la 14% dintre pacienți.

Trombocitopenia după întreruperea tratamentului

În 3 studii clinice controlate la pacienți cu TIP, după întreruperea tratamentului, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite până la niveluri mai mici decât cele inițiale la 8% dintre pacienții grupului tratat cu eltrombopag, respectiv la 8% în grupul placebo (vezi pct. 4.4).

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor, niciunul dintre pacienți nu a prezentat anomalii medulare relevante clinic sau rezultate clinice care să indice disfuncție medulară. La un număr mic de pacienți cu TIP, tratamentul cu eltrombopag a fost întrerupt din cauza reticulinei medulare (vezi pct. 4.4).

Anomalii citogenetice

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză inițială de 50 mg/zi (crescută la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi) (ELT112523), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienții adulți [7/41 (din care 4 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Timpul median în studiu până la apariția unei anomalii citogenetice a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (din care 3 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

Neoplazii hematologice

În studiul deschis, cu braț unic de tratament, privind AAS, trei (7%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD, după tratamentul cu eltrombopag. În cele două studii în curs (ELT116826 și ELT116643), 1/28 (4%) și 1/62 (2%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD sau LMA în fiecare studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, numărul de trombocite poate crește excesiv și determina complicații trombotice/tromboembolice. În caz de supradozaj, se va lua în considerare administrarea orală a unui preparat care conține cationi metalici precum preparate de calciu, aluminiu sau magneziu care chelează eltrombopag și limitează astfel absorbția. Trebuie monitorizat atent numărul de trombocite. Tratamentul cu eltrombopag trebuie reinițiat conform recomandărilor privind dozele și modul de administrare (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice a existat o raportare de supradozaj în care pacientul a ingerat 5 000 mg eltrombopag. Reacțiile adverse raportate au inclus erupție cutanată ușoară, bradicardie tranzitorie, creștere a valorilor serice ale ALT și AST și fatigabilitate. Enzimele hepatice măsurate între Ziua 2 și Ziua 18 după ingestie au atins valori maxime care au fost de 1,6 ori mai mari decât LSVN în cazul AST, de 3,9 ori mai mari decât LSVN în cazul ALT și de 2,4 ori mai mari decât LSVN în cazul bilirubinei totale. Numărul de trombocite a fost de 672 000/μl în Ziua 18 după ingestie și numărul maxim de trombocite a fost de 929 000/μl. După tratament, toate reacțiile s-au remis fără sechele.

Deoarece excreția renală a eltrombopag nu este semnificativă și acesta are un grad crescut de legare de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca hemodializa să fie o metodă eficace de creștere a eliminării eltrombopag.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX05.

Mecanism de acțiune

Trombopoietina (TPO) este principala citokină implicată în reglarea megakariopoiezei și a producției de trombocite și este ligandul endogen pentru receptorul trombopoietinei (R-TPO). Eltrombopag interacționează cu domeniul transmembranar al R-TPO uman și inițiază cascade de semnalizare similare, însă nu identice celor ale trombopoietinei endogene, inducând proliferarea și diferențierea din celulele progenitoare medulare.

Eficacitatea clinică și siguranța

Studii asupra trombocitopeniei imune (primare) (TIP)

Două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate RAISE (TRA102537) și TRA100773B și două studii deschise REPEAT (TRA108057) și EXTEND (TRA105325) au evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag la pacienți adulți cu TIP tratată anterior. În total, eltrombopag a fost administrat unui număr de 277 de pacienți cu TIP timp de cel puțin 6 luni și unui număr de 202 pacienți timp de cel puțin 1 an. Studiul de fază II, cu braț unic de tratament, TAPER (CETB115J2411), a evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag și capacitatea acestuia de a induce un răspuns susținut după întreruperea definitivă a tratamentului, la 105 pacienți adulți cu TIP, care au recidivat sau nu au răspuns la tratamentul de primă intenție cu corticosteroizi.

Studii dublu-orb placebo-controlate

RAISE:

197 de pacienți cu TIP au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra eltrombopag (n=135) sau placebo (n=62), iar randomizarea a fost stratificată pe baza prezenței/absenței splenectomiei, a administrării medicației TIP la momentul inițial și a numărului de trombocite la momentul inițial. Doza de eltrombopag a fost ajustată individualizat în cursul perioadei de tratament de 6 luni pe baza numărului de trombocite. Toți pacienții au început tratamentul cu eltrombopag 50 mg. Din Ziua 29 până la finalul tratamentului, 15 până la 28% dintre pacienții tratați cu eltrombopag au primit constant doze ≤ 25 mg și 29 până la 53% au primit 75 mg.

În plus, pacienții au putut să reducă progresiv medicamentele pentru TIP administrate concomitent și să primească tratamente de urgență conform standardelor locale de îngrijire. Mai mult de jumătate dintre toți pacienții din fiecare grup de tratament au primit anterior ≥ 3 tratamente pentru TIP și la 36% s-a efectuat o splenectomie în antecedente.

Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost 16 000/ μ l pentru ambele grupuri de tratament și în grupul cu eltrombopag a fost menținută peste 50 000/ μ l la toate vizitele din cursul perioadei de tratament începând cu Ziua 15; comparativ, valoarea mediană a numărului de trombocite în grupul placebo s-a menținut < 30 000/ μ l pe durata studiului.

Un răspuns al numărului de trombocite între 50 000 și 400 000/ μ l în absența tratamentului de urgență a fost obținut de către un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu eltrombopag în timpul perioadei de tratament de 6 luni, ($p < 0,001$) (Tabelul 7). 54% dintre pacienții tratați cu eltrombopag și 13% dintre pacienții din grupul placebo au obținut acest nivel de răspuns după 6 săptămâni de tratament. Un răspuns trombocitar similar a fost menținut pe durata întregului studiu, 52% și 16% dintre pacienți având un răspuns la finalul perioadei de 6 luni de tratament.

Tabelul 7 Rezultate secundare de eficacitate din studiul RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principalele criterii finale secundare		
Număr de săptămâni cumulate cu număr de trombocite $\geq 50\ 000$ -400 000/ μ l, medie (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienți cu $\geq 75\%$ dintre evaluări în limitele valorilor țintă (50 000-400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valoare p^a	<0,001	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 1-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valoare p^a	0,012	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 2-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valoare p^a	0,002	
Necesită tratament de urgență, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valoare p^a	0,001	
Pacienți care primesc tratament pentru TIP la momentul inițial (n)	63	31
Pacienți la care s-a încercat reducerea/întreruperea tratamentului inițial, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valoare p^a	0,016	
^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării.		
^b 21 din cei 63 (33%) pacienți tratați cu eltrombopag care primeau medicamente pentru TIP la momentul inițial au întrerupt definitiv medicamentele pentru TIP inițială.		

La momentul inițial, peste 70% dintre pacienții cu TIP din fiecare grup de tratament au raportat hemoragii (Gradele 1-4 OMS), respectiv peste 20% au raportat hemoragie semnificativă (Gradele 2-4 OMS). Procentul de pacienți tratați cu eltrombopag care au avut hemoragii (Gradele 1-4) și hemoragie semnificativă clinic (Gradele 2-4) a scăzut față de momentul inițial cu aproximativ 50% din Ziua 15 până la finalul tratamentului, în timpul perioadei de tratament de 6 luni.

TRA100773B:

Obiectivul final principal de eficacitate a fost procentul de pacienți care au răspuns la medicament, definit drept pacienții cu TIP care au avut o creștere a numărului de trombocite la $\geq 50\ 000$ / μ l în Ziua 43 de la valoarea inițială $< 30\ 000$ / μ l; pacienții care s-au retras prematur din cauza unui număr de trombocite $> 200\ 000$ / μ l au fost considerați pacienți respondenți, iar cei care au întrerupt tratamentul pentru orice alt motiv au fost considerați pacienți non-respondenți indiferent de numărul de trombocite. Un număr total de 114 pacienți cu TIP tratată anterior a fost randomizat în raport 2:1 la eltrombopag (n=76) sau placebo (n=38) (Tabelul 8).

Tabelul 8 Rezultate de eficacitate din studiul TRA100773B

	Eltrombopag N=76	Placebo N=38
Cele mai importante citerii finale principale		
Eligibili pentru analiza de eficacitate, n	73	37
Pacienți cu număr de trombocite ≥50 000/μl după o administrare cu durata de până la 42 zile (comparativ cu un număr inițial <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valoare <i>p</i> ^a	<0,001	
Principalele criterii finale secundare		
Pacienți cu evaluare a hemoragiilor în Ziua 43, n	51	30
Hemoragie (Gradul 1-4 OMS), n (%)	20 (39)	18 (60)
Valoare <i>p</i> ^a	0,029	

^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării.

^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării.

În ambele studii, RAISE și TRA100773B, răspunsul la eltrombopag comparativ cu placebo a fost similar indiferent de utilizarea medicamentului pentru TIP, prezența/absența splenectomiei și valoarea inițială a numărului de trombocite ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) la randomizare.

În studiile RAISE și TRA100773B, în subgrupul de pacienți cu TIP cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, valorile mediane ale numărului de trombocite nu au atins nivelul țintă ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), deși în cazul ambelor studii clinice 43% din acești pacienți tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament după 6 săptămâni de tratament. În plus, în studiul RAISE, 42% din pacienții cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament la sfârșitul perioadei de 6 luni de tratament. 42 până la 60% dintre pacienții din studiul RAISE tratați cu eltrombopag au primit 75 mg din Ziua 29 până la finalul tratamentului.

Studii deschise, necontrolate

REPEAT (TRA108057):

Acest studiu deschis, cu doze repetate (3 cicluri de 6 săptămâni de tratament, urmate de 4 săptămâni fără tratament) a evidențiat că administrarea episodică a mai multor cicluri de tratament cu eltrombopag nu a determinat dispariția răspunsului.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag a fost administrat unui număr de 302 pacienți cu TIP în această extensie deschisă a studiului, 218 pacienți au finalizat un an de tratament, 180 au finalizat 2 ani de tratament, 107 au finalizat 3 ani de tratament, 75 au finalizat 4 ani de tratament, 34 au finalizat 5 ani de tratament și 18 au finalizat 6 ani de tratament. Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost de $19\ 000/\mu\text{l}$ înainte de administrarea eltrombopag. Valoarea mediană a numărului de trombocite la 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7 ani de studiu a fost de $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ și respectiv $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Acesta a fost un studiu de fază II, cu braț unic de tratament, care a inclus pacienți cu TIP, tratați cu eltrombopag după eșecul tratamentului de primă intenție cu corticosteroizi, indiferent de timpul trecut de la diagnosticare. În studiu a fost înrolat un total de 105 pacienți care au început administrarea tratamentului cu eltrombopag cu 50 mg o dată pe zi (25 mg o dată pe zi pentru pacienții originari din Asia de Est/Sud-Est). Doza de eltrombopag a fost ajustată în perioada de tratament pe baza numărului de trombocite, cu scopul de a atinge un număr de trombocite de $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Dintre cei 105 pacienți care au fost înscrși în studiu și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de eltrombopag, 69 pacienți (65,7%) au finalizat tratamentul și 36 pacienți (34,3%) au întrerupt tratamentul definitiv și prematur.

Analiza răspunsului susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament

Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12. Pacienții care au atins un număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ și au menținut numărul de trombocite în jurul valorii de $100\ 000/\mu\text{l}$ timp de 2 luni (niciun număr de trombocite sub $70\ 000/\mu\text{l}$) au fost eligibili pentru scăderea dozei de eltrombopag și întreruperea definitivă a tratamentului. Pentru a se considera că s-a obținut un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, un pacient a trebuit să mențină numărul de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, atât în timpul perioadei de scădere a dozei, cât și după întreruperea tratamentului până în Luna 12.

Durata scăderii dozei a fost individualizată în funcție de doza inițială și de răspunsul pacientului. Programul de scădere a dozei a recomandat scăderi ale dozelor de 25 mg la fiecare 2 săptămâni dacă numărul de trombocite a fost stabil. După ce doza zilnică a fost redusă la 25 mg timp de 2 săptămâni, doza de 25 mg a fost apoi administrată din două în două zile, timp de 2 săptămâni, până la întreruperea tratamentului. Scăderea a fost făcută în trepte mai mici de 12,5 mg la fiecare a doua săptămână pentru pacienții de origine din Asia de Est/Sud-Est. Dacă a avut loc o recidivă (definită ca număr de trombocite $< 30\ 000/\mu\text{l}$), pacienților li s-a oferit o nouă schemă de tratament de eltrombopag la doza inițială corespunzătoare.

Optzeci și nouă de pacienți (84,8%) au obținut un răspuns complet (număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (Pas 1, Tabelul 9) și 65 pacienți (61,9%) au menținut răspunsul complet timp de cel puțin 2 luni, fără număr de trombocite sub $70\ 000/\mu\text{l}$ (Pas 2, Tabelul 9). La patruzeci și patru de pacienți (41,9%) s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea tratamentului, menținând în același timp numărul de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor hemoragice sau utilizării terapiei de salvare (Pas 3, Tabelul 9).

Studiul a atins obiectivul final principal, demonstrând că eltrombopag a fost capabil să inducă un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, până în Luna 12 la 32 dintre cei 105 pacienți înscriși (30,5%; $p < 0,0001$; ÎI 95%: 21,9, 40,2) (Pas 4, Tabelul 9). Până în Luna 24, 20 dintre cei 105 pacienți înscriși (19,0%; ÎI 95%: 12,0, 27,9) au menținut un răspuns susținut în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare (Pas 5, Tabelul 9).

Durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 12 a fost de 33,3 săptămâni (min-max: 4-51), iar durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 24 a fost de 88,6 săptămâni (min-max: 57-107).

După scăderea dozei și întreruperea tratamentului cu eltrombopag, 12 pacienți au avut o pierdere a răspunsului, 8 dintre ei au reluat administrarea eltrombopag și 7 au avut un răspuns de recuperare.

Pe parcursul celor 2 ani de monitorizare, 6 din 105 pacienți (5,7%) au prezentat evenimente tromboembolice, dintre care 3 pacienți (2,9%) au prezentat tromboză venoasă profundă, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză venoasă superficială, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză de sinus cavernos, 1 pacient (1,0%) a suferit un accident vascular cerebral și 1 pacient (1,0%) a suferit embolie pulmonară. Dintre cei 6 pacienți, 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate la gradul 3 sau mai mult de gradul 3, iar 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate ca fiind grave. Nu au fost raportate cazuri letale.

Douăzeci din 105 pacienți (19,0%) au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la severe la administrarea tratamentului înainte de începerea scăderii dozei. Cinci din 65 pacienți (7,7%) care au început scăderea dozei au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate în timpul scăderii dozei. Nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever în timpul scăderii dozei. Doi din 44 pacienți (4,5%) care au scăzut doza de eltrombopag au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate după întreruperea definitivă a tratamentului până în Luna 12. În această perioadă nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever. Niciunul dintre pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul cu eltrombopag și care au intrat în al doilea an de urmărire nu a prezentat evenimente hemoragice în al doilea an. Au fost raportate două evenimente fatale de hemoragie intracraniană în timpul celor 2 ani de monitorizare. Ambele evenimente au avut loc în timpul tratamentului, nu în contextul scăderii dozei. Evenimentele nu au fost considerate a fi legate de tratamentul de studiu.

Analiza generală a siguranței este în concordanță cu datele raportate anterior, iar evaluarea raportului beneficiu- risc a rămas neschimbată pentru utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP.

Tabelul 9 **Proporția de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12 și la Luna 24 (set complet de analiză) în TAPER**

	Toți pacienții N=105		Testare ipoteză	
	n (%)	Î 95%	valoare p	Respingere H0
Pas 1: Pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Pas 2: Pacienți care au menținut un număr stabil de trombocite timp de 2 luni după ce au atins $100\ 000/\mu\text{l}$ (fără valori $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Pas 3: Pacienți la care s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea definitivă a tratamentului, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Pas 4: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12, cu un număr de trombocite menținut la $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,0001$ *	Da
Pas 5: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament din Luna 12 până în Luna 24, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Numărul total de pacienți din grupa de tratament. Acesta este un numitor pentru calculul procentajului (%).

n: Număr de pacienți în categoria corespunzătoare.

Î 95% pentru distribuția frecvenței a fost calculat folosind metoda exactă Clopper-Pearson. Testul Clopper-Pearson a fost utilizat pentru testare indiferent dacă proporția respondenților a fost $>15\%$. Sunt raportate Î și valori p.

* Indică semnificație statistică (unilaterală) la nivelul 0,05.

Rezultate privind răspunsul la analiza tratamentului în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP
A fost efectuată o analiză ad-hoc la $n=105$ pacienți în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP, pentru a evalua răspunsul la eltrombopag la patru categorii diferite a TIP în funcție de timpul trecut de la diagnosticare (TIP nou diagnosticată <3 luni, TIP persistentă 3 - <6 luni, TIP persistentă 6 - ≤ 12 luni și TIP cronică >12 luni). 49% dintre pacienți ($n=51$) au avut un diagnostic TIP de <3 luni, 20% ($n=21$) de 3 la <6 luni, 17% ($n=18$) de 6 la ≤ 12 luni și 14% ($n=15$) de >12 luni.

Până la data centralizării (22 octombrie 2021), pacienții au fost expuși la eltrombopag pentru o perioadă mediană (Q1-Q3) de 6,2 luni (2,3-12,0 luni). Numărul median de trombocite (Q1-Q3) la momentul inițial a fost de $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Răspunsul numărului de trombocite, definit ca număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare, a fost atins la 84% (ÎÎ 95%: 71% la 93%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 91% (ÎÎ 95%: 70% la 99%) și 94% (ÎÎ 95%: 73% la 100%) dintre pacienții cu TIP persistentă (și anume, cu diagnostic TIP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și la 87% (ÎÎ 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

Rata răspunsului complet, definit ca număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată până în Săptămâna 9, fără terapie de salvare, a fost de 75% (ÎÎ 95%: 60% la 86%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 76% (ÎÎ 95%: 53% la 92%) și 72% (ÎÎ 95%: 47% la 90%) dintre pacienții cu TIP persistentă (diagnostic ITP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și 87% (ÎÎ 95%: 60% la 98%) dintre pacienții cu TIP cronică.

Rata răspunsului durabil, definit ca număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ la cel puțin 6 din 8 evaluări consecutive, fără terapie de salvare, în primele 6 luni în studiu, a fost de 71% (ÎÎ 95%: 56% la 83%) dintre pacienții nou diagnosticați cu TIP, 81% (ÎÎ 95%: 58% la 95%) și 72% (ÎÎ 95%: 47% la 90,3%) dintre pacienții cu TIP persistentă (diagnostic TIP de 3 la <6 luni, respectiv 6 la ≤ 12 luni) și 80% (ÎÎ 95%: 52% la 96%) dintre pacienții cu TIP cronică.

La evaluarea conform Scalei sangerarilor a OMS, procentajul de pacienți cu TIP nou diagnosticată și persistentă, fără hemoragie, în Săptămâna 4, a variat între 88% și 95% comparativ cu 37% și 57% la momentul inițial. Pentru pacienții cu TIP cronică, procentajul a fost de 93% comparativ cu 73% la momentul inițial.

Siguranța eltrombopag a fost consistentă în toate categoriile TIP și în concordanță cu profilul cunoscut de siguranță.

Nu au fost efectuate studii clinice în care să se compare eltrombopag cu alte opțiuni de tratament (de exemplu, splenectomie). Trebuie avută în vedere siguranța pe termen lung a eltrombopag înainte de inițierea terapiei.

Copii și adolescenți (cu vârsta de 1 până la 17 ani)

Siguranța și eficacitatea eltrombopag la pacienții copii și adolescenți au fost investigate în două studii.

TRA115450 (PETIT2):

Obiectivul final principal a fost un răspuns susținut, definit ca proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag, comparativ cu placebo, care au obținut un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ timp de minimum 6 din 8 săptămâni (în absența terapiei de salvare), între săptămânile 5-12 în perioada de randomizare, în regim dublu-orb. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP cronică de minimum 1 an și au fost refractari sau au prezentat o recidivă după minimum o terapie anterioară pentru TIP sau nu au putut să continue administrarea altor tratamente pentru TIP din motive medicale și au prezentat un număr de trombocite $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Nouzeci și doi de pacienți au fost randomizați în trei cohorte după vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag (n=63) sau placebo (n=29). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (40%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 18,0 [ÎÎ 95%: 2,3, 140,9] $p < 0,001$) care a fost similar în toate cohortele pe vârste (Tabelul 10).

Tabelul 10 Răspunsul susținut al numărului de trombocite pe cohorte după categoriile de vârstă la pacienții copii și adolescenți cu TIP cronică

	Eltrombopag n/N (%) [Î 95%]	Placebo n/N (%) [Î 95%]
Cohorta 1 (12-17 ani)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Cohorta 2 (6-11 ani)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [Nu se aplică.]
Cohorta 3 (1-5 ani)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [Nu se aplică.]

Din punct de vedere statistic, mai puțini pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag au necesitat tratament de salvare în perioada de randomizare comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (19% [12/63] comparativ cu 24% [7/29], $p=0,032$).

La momentul inițial, 71% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat eltrombopag și 69% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat o hemoragie de orice tip (gradele OMS 1-4). În săptămâna 12, proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag care au raportat o hemoragie de orice tip a scăzut la jumătate față de numărul inițial (36%). Prin comparație, în săptămâna 12, 55% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat orice tip de hemoragie.

Pacienților li s-a permis să reducă sau să întrerupă tratamentul inițial pentru TIP numai pe durata etapei deschise a studiului și 53% (8/15) dintre pacienți au putut reduce ($n=1$) sau întrerupe ($n=7$) tratamentul inițial pentru TIP, în principal corticosteroizi, fără a necesita terapie de salvare.

TRA108062 (PETIT):

Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată între săptămânile 1 și 6 din perioada de randomizare. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP timp de minimum 6 luni și au fost refractari sau au prezentat o recidivă la cel puțin o terapie anterioară pentru TIP, cu un număr de trombocite de $<30\ 000/\mu\text{l}$ ($n=67$). În perioada de randomizare a studiului, pacienții au fost randomizați în trei cohorte în funcție de vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag ($n=45$) sau placebo ($n=22$). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (62%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (32%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 4,3 [Î 95%: 1,4, 13,3] $p=0,011$).

Răspunsul susținut a fost observat la 50% dintre repondenții inițiali pe parcursul a 20 din 24 săptămâni din studiul PETIT 2 și al 15 din 24 săptămâni din studiul PETIT.

Studii asupra trombocitopeniei asociate hepatitei C cronice

Eficacitatea și siguranța administrării eltrombopag în tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu infecție cu VHC au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate. Studiul ENABLE 1a utilizat peginterferon alfa-2a și ribavirină pentru tratamentul antiviral iar studiul ENABLE 2 a utilizat peginterferon alfa-2b și ribavirină. Pacienților nu li s-au administrat medicamente antivirale cu acțiune directă. În ambele studii, pacienții cu un număr de trombocite de $<75\ 000/\mu\text{l}$ au fost înrolați și stratificați în funcție de numărul de trombocite ($<50\ 000/\mu\text{l}$ și $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ la $<75\ 000/\mu\text{l}$) de ARN VHC la screening ($<800\ 000\ \text{UI/ml}$ și $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) și de genotipul HCV (genotip 2/3, și genotip 1/4/6).

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost similare în ambele studii și au fost în concordanță cu grupul de pacienți cu ciroză hepatică compensată și infecție VHC. Majoritatea pacienților aveau VHC genotip 1 (64%) și aveau fibroză în punți/ciroză. Treizeci și unu la sută dintre pacienți fuseseră tratați cu terapii anterioare pentru VHC, în principal cu interferon pegylat plus ribavirină. Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost de 59 500/ μ l în ambele grupuri de tratament: 0,8%, 28% și 72% dintre pacienții recrutați au avut numărul de trombocite <20 000/ μ l, <50 000/ μ l și respectiv $\geq$ 50 000/ μ l.

Studiile au constatat din două faze - o fază de pre-tratament antiviral și o fază de tratament antiviral. În faza de pre-tratament antiviral, pacienții au primit eltrombopag în regim deschis pentru creșterea numărului de trombocite la $\geq$ 90 000/ μ l pentru studiul ENABLE 1 și $\geq$ 100 000/ μ l pentru ENABLE 2. Durată mediană de timp până la atingerea numărului de trombocite țintă $\geq$ 90 000/ μ l (ENABLE 1) sau $\geq$ 100 000/ μ l (ENABLE 2) a fost de 2 săptămâni.

Obiectivul final principal de eficacitate pentru ambele studii a fost răspunsul virusologic susținut (RVS), definit ca procentul de pacienți fără ARN-VHC detectabil la 24 săptămâni de la încheierea perioadei planificate de tratament.

În ambele studii asupra infecției VHC, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag (n=201, 21%) a atins RVS, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (n=65, 13%) (vezi tabelul 11). Îmbunătățirea procentului de pacienți care a obținut RVS a fost similară în toate subgrupurile din straturile randomizate (numărul de trombocite la momentul inițial (<50 000 vs >50 000), încărcătura virală (<800 000 UI/ml, comparativ cu $\geq$ 800 000 UI/ml) și genotipul (2/3 vs 1/4/6)).

Tabelul 11 Răspunsul virusologic la pacienți cu infecție VHC în studiile ENABLE 1 și ENABLE 2

	Date cumulate		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienți care obțin numărul țintă de trombocite și la care se inițiază terapia antivirală ^c	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Numărul total de pacienți care intră în Faza de Tratament Antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% de pacienți care obțin răspuns virusologic					
RVS global ^d	21	13	23	14	19	13
Genotipul ARN VHC						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
Niveluri de albumină ^f						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
Scorul MELD ^f						
>10	18	10				
≤10	23	17				
^a	Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2a (180 mcg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1 200 mg zilnic în două prize, pe cale orală)					
^b	Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1 400 mg, pe cale orală, în două prize)					
^c	Numărul țintă de trombocite a fost ≥90 000/µl pentru ENABLE 1 și ≥100 000/µl pentru ENABLE 2. În ENABLE 1, 682 pacienți au fost randomizați în faza de tratament antiviral; cu toate acestea, 2 pacienți și-au retras ulterior consimțământul înainte de a li se administra terapia antivirală.					
^d	Valoarea <i>p</i> <0,05 pentru eltrombopag comparativ cu placebo					
^e	64% dintre pacienții care au participat la studiile ENABLE 1 și ENABLE 2 aveau genotipul 1					
^f	Analize post-hoc					

Alte constatări secundare ale studiilor au inclus următoarele; semnificativ mai puțini pacienți tratați cu eltrombopag au întrerupt prematur terapia antivirală, comparativ cu placebo (45% vs 60%, $p < 0,0001$). Un procent mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag nu au necesitat nicio scădere a dozei antivirale, comparativ cu placebo (45% versus 27%). Tratamentul cu eltrombopag a întârziat și a redus numărul de scăderi a dozelor de peginterferon.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu eltrombopag la toate subgrupele de copii și adolescenți în trombocitopenie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Anemia aplastică severă

Eltrombopag a fost studiat în cadrul unui studiu deschis, monocentric, cu braț unic de tratament, la 43 pacienți cu AAS, cu trombocitopenie refractară după minimum o terapie imunosupresoare anterioară (TIS) și cu număr al trombocitelor ≤30 000/µl.

S-a considerat că cei mai mulți dintre pacienți, 33 (77%), au prezentat „boală refractară primară”, definită ca absența oricărui răspuns adecvat anterior la TIS pentru orice tip de celule sanguine. Restul de 10 pacienți au prezentat un răspuns trombocitar insuficient la terapiile anterioare. La toți cei 10 pacienți s-au administrat minimum 2 scheme anterioare TIS, iar la 50% s-au administrat minimum 3 scheme anterioare TIS. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu anemia Fanconi, cu infecție care nu a răspuns la terapia adecvată și cei cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă cu dimensiunea clonelor de neutrofile de $\geq 50\%$.

La momentul inițial, numărul median al trombocitelor a fost de 20 000/ μ l, valoarea hemoglobinei a fost de 8,4 g/dl, NAN (numărul absolut de neutrofile) a fost de $0,58 \times 10^9/l$ și numărul absolut de reticulocite a fost de $24,3 \times 10^9/l$. Optzeci și șase de procente dintre pacienți au fost dependenți de transfuzii cu masă eritocitară, iar 91% au fost dependenți de transfuzii cu masă trombocitară. Cei mai mulți dintre pacienți (84%) primiseră minimum 2 tratamente imunosupresoare anterioare. Trei pacienți au prezentat anomalii citogenetice la momentul inițial.

Obiectivul final principal a fost răspunsul hematologic evaluat după 12 luni de tratament cu eltrombopag. Răspunsul hematologic a fost definit ca întrunirea unuia sau mai multora dintre următoarele criterii: 1) creșterea numărului de trombocite cu 20 000/ μ l peste valoarea inițială sau număr stabil de trombocite, fără dependență de transfuzii timp de minimum 8 săptămâni; 2) creșterea nivelului hemoglobinei cu $>1,5$ g/dl sau reducerea cu ≥ 4 unități a transfuziilor cu masă eritocitară timp de 8 săptămâni consecutive; 3) creștere a numărului absolut de neutrofile cu 100% sau o creștere a NAN $>0,5 \times 10^9/l$.

Rata de răspuns hematologic a fost de 40% (17/43 pacienți; ÎI 95% 25, 56), cele mai multe au fost răspunsuri la nivelul unui singure linii celulare (13/17, 76%) în timp ce, în săptămâna 12, au existat 3 răspunsuri la nivelul a două linii celulare și 1 răspuns la nivelul a trei linii celulare. Administrarea eltrombopag a fost întreruptă după 16 săptămâni dacă nu a fost observat niciun răspuns hematologic sau independența de transfuzii. Pacienții care au răspuns au continuat terapia într-o fază de prelungire a studiului. Un total de 14 pacienți au intrat în faza de prelungire a studiului. Nouă dintre acești pacienți au obținut un răspuns la nivelul mai multor linii celulare, 4 dintre cei 9 au continuat tratamentul și 5 au redus treptat tratamentul cu eltrombopag și au menținut răspunsul (urmărire mediană: 20,6 luni, interval: 5,7 la 22,5 luni). Restul de 5 pacienți au întrerupt tratamentul, trei din cauza recidivei la vizita din luna 3 a fazei de prelungire.

În timpul tratamentului cu eltrombopag 59% (23/39) dintre pacienți au devenit independenți de transfuziile cu masă trombocitară (28 zile fără transfuzii cu masă trombocitară) și 27% (10/37) au devenit independenți de transfuziile cu masă eritocitară (56 zile fără transfuzii cu masă eritocitară). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 27 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 287 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 29 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 266 zile (mediană).

Peste 50% dintre pacienții care au răspuns la tratament, care erau dependenți de transfuzii la momentul inițial, au prezentat o reducere $>80\%$ a necesarului de transfuzii cu masă trombocitară și masă eritocitară comparativ cu momentul inițial.

Rezultatele preliminare ale unui studiu de susținere (Study ELT116826), un studiu în curs, nerandomizat, de fază II, cu braț unic de tratament, deschis, la pacienți refractari cu AAS, au fost conforme. Datele sunt limitate la 21 din 60 pacienți programați, cu răspunsuri hematologice raportate la 52% dintre pacienți în 6 luni. Răspunsurile la nivelul mai multor linii celulare au fost raportate la 45% dintre pacienți.

Copii și adolescenți

Eficacitatea eltrombopag administrat pe cale orală la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu AAS refractară/recidivantă (cohorta A; n=14) sau la pacienții cărora nu li s-a administrat anterior tratament (cohorta B; n=37), a fost evaluată într-un studiu deschis, necontrolat, cu creșterea dozei (N total=51) (studiul CETB115E2201) (vezi și pct. 4.2). Cohorta A a inclus 14 pacienți cu AAS refractară (6 pacienți) sau recidivantă (8 pacienți) Acești 14 pacienți au administrat una dintre cele două scheme de tratament: 1) eltrombopag plus globulină anti-timocite de cal (hATG)/ciclosporină A (CsA) sau 2) eltrombopag plus CsA. În cohorta B, 37 pacienți cu AAS, netratați anterior cu IST, au fost tratați cu hATG și CsA în asociere cu eltrombopag. Durata tratamentului a fost de 26 săptămâni, cu o perioadă suplimentară de urmărire de 52 săptămâni și urmărire pe termen lung de până la trei ani.

Dozele inițiale de eltrombopag au fost de 25 mg pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și <6 ani și de 50 mg pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani, indiferent de etnie. Creșterile dozei intra-pacient au fost permise la fiecare 2 săptămâni până când pacientul fie a atins numărul țintă de trombocite, fie a atins doza maximă (150 mg), oricare dintre aceste situații a survenit prima.

Obiectivul principal a fost caracterizarea farmacocineticii eltrombopag la cea mai mare doză individuală la starea de echilibru (vezi pct. 5.2). Obiectivele secundare de eficacitate au fost evaluarea ratei generale de răspuns (RGR) și a ratei de răspuns plachetar (RRP) și evaluarea independenței de transfuziile de trombocite și hematii.

RGR a fost definită ca proporția de pacienți care au avut fie un răspuns complet (RC), fie un răspuns parțial (RP). RC a fost definit ca îndeplinind criteriile de independență de transfuzia de trombocite și hematii, valoarea hemoglobinei normale ajustată în funcție de vârstă, numărul de trombocite $>100 \times 10^9/l$ și numărul absolut de neutrofile $>1,5 \times 10^9/l$. RP a fost definit ca îndeplinind cel puțin două sau mai multe dintre următoarele criterii: numărul absolut de reticulocite $>30 \times 10^9/l$, numărul de trombocite $>30 \times 10^9/l$, numărul absolut de neutrofile $>0,5 \times 10^9/l$ peste valoarea inițială, cu independența de transfuzie timp de cel puțin 28 zile pentru transfuzia de trombocite și 56 zile pentru transfuzia de hematii (RBC). RRP a fost, de asemenea, definită ca proporția pacienților care au avut fie un răspuns complet (RC), fie un răspuns parțial (RP). RC a fost definit ca îndeplinind criteriile număr de trombocite $>100 \times 10^9/l$. RP a fost definit ca îndeplinind criteriile număr de trombocite $>30 \times 10^9/l$.

Vârsta mediană a populației generale a fost de 10 ani (interval: 2 până la 17 ani), 54,9% dintre pacienți au fost bărbați și 58,8% dintre pacienți au fost caucazieni. Indicele median al masei corporale (IMC) a fost de $17,9 \text{ kg/m}^2$. Au fost 12 pacienți cu vârsta <6 ani și 39 pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani.

RGR a fost de 19,6% în Săptămâna 12, 52,9% în Săptămâna 26, 45,1% în Săptămâna 52 și 45,1% în Săptămâna 78 pentru toți pacienții. RGR a fost, în general, mai mare în Cohorta A decât în Cohorta B (de exemplu, 71,4% față de 45,9% în Săptămâna 26). RRP a fost de 47,1% în Săptămâna 12, 56,9% în Săptămâna 26, 51,0% în Săptămâna 52 și 49,0% în Săptămâna 78.

Douăzeci și opt (7 pacienți din Cohorta A și 21 pacienți din Cohorta B) din cei 42 pacienți care erau dependenți de transfuziile de hematii la momentul inițial au obținut independența de transfuzii timp de cel puțin 56 zile în timpul studiului. Mediana celei mai lungi perioade fără transfuzii de hematii a fost de 266 zile pentru 34 pacienți (interval: 58 până la 1 637 zile), 321 zile (interval: 185 până la 1 637 zile) pentru Cohorta A și 262 zile (interval: 58 până la 1 296 zile) pentru Cohorta B. Treizeci și trei (8 pacienți din Cohorta A și 25 pacienți din Cohorta B) din cei 43 pacienți care erau dependenți de transfuzii de trombocite la momentul inițial au obținut independența de transfuzie timp de cel puțin 28 zile în timpul studiului. Mediana celei mai lungi perioade fără transfuzii de trombocite a fost de 263 zile (interval: 34 până la 1 637 zile) pentru 40 pacienți, 268 zile (interval: 36 până la 1 637 zile) pentru Cohorta A și 250 zile (interval: 34 până la 1 289 zile) pentru Cohorta B.

Rezultatele privind siguranța au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al eltrombopag (vezi pct. 4.8).

Rezultatele privind eficacitatea nu au fost suficiente pentru a concluziona cu privire la eficacitatea eltrombopag la pacienții copii și adolescenți cu AAS.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică

Datele privind concentrația plasmatică a eltrombopag în funcție de timp, colectate de la 88 pacienți cu TIP în studiile TRA100773A și TRA100773B au fost combinate cu datele de la 111 adulți sănătoși într-o analiză populațională de farmacocinetică (FC). Sunt prezentate valorile estimate ale $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pentru eltrombopag la pacienții cu TIP (Tabelul 12).

Tabelul 12 Media geometrică (intervale de încredere 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru a eltrombopag la adulți cu TIP

Doza eltrombopag, o dată pe zi	N	$ASC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)
^a $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pe baza valorilor estimate post-hoc.			

Datele privind curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru eltrombopag, colectate de la 590 de pacienți cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III - TPL103922/ENABLE 1 și TPL108390/ENABLE 2 au fost combinate cu datele de la pacienții cu infecție VHC înrolați în studiul de fază II - TPL102357 și de la subiecți adulți sănătoși într-o analiză farmacocinetică populațională. Estimările C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ pentru eltrombopag la pacienții adulți cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III sunt prezentate pentru fiecare doză studiată în Tabelul 13.

Tabelul 13 Media geometrică (Î 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici pentru eltrombopag la starea de echilibru la pacienți cu infecție VHC cronică

Doza de eltrombopag (o dată pe zi)	N	$ASC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)
$ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pe baza estimărilor post-hoc de farmacocinetică populațională la cea mai mare doză din datele pentru fiecare pacient.			

Absorbție și biodisponibilitate

Eltrombopag este absorbit cu atingerea unei concentrații plasmatice maxime în 2 până la 6 ore după administrarea orală. Administrarea eltrombopag concomitent cu antiacide și cu alte produse care conțin cationi polivalenți, precum produse lactate și suplimente cu minerale, reduce semnificativ expunerea la eltrombopag (vezi pct. 4.2). Într-un studiu privind biodisponibilitatea relativă la adulți, eltrombopag pulbere pentru suspensie orală a determinat o valoare a $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatică cu 22% mai mare comparativ cu comprimatele filmate. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea orală absolută a eltrombopag după administrarea la om. Pe baza excreției urinare și a metaboliților eliminați în materiile fecale, s-a estimat că absorbția orală a componentelor medicamentului după administrarea unei doze unice de 75 mg eltrombopag soluție este de cel puțin 52%.

Distribuție

Eltrombopag are un grad mare de legare de proteinele plasmatice umane (>99,9%), predominant de albumină. Eltrombopag este un substrat pentru BCRP, nu însă și pentru glicoproteina P sau OATP1B1.

Metabolizare

Eltrombopag este metabolizat în principal prin clivare, oxidare și conjugare cu acid glucuronic, glutation sau cisteină. Într-un studiu cu marker radioactiv efectuat la om, eltrombopag a fost responsabil de aproximativ 64% din $ASC_{0-\infty}$ a radiocarbonului plasmatic. De asemenea, au fost detectați metaboliți minori datorati glucuronoconjugării și oxidării. Studii *in vitro* sugerează că CYP1A2 și CYP2C8 sunt răspunzătoare pentru metabolizarea oxidativă a eltrombopag. Uridin difosfoglucuronil transferazele UGT1A1 și UGT1A3 sunt răspunzătoare pentru glucuronoconjugare, iar bacteriile din tractul gastro-intestinal inferior pot fi răspunzătoare pentru calea de clivare.

Eliminare

Eltrombopag absorbit este metabolizat extensiv. Calea predominantă de excreție a eltrombopag este prin materiile fecale (59%), 31% din doză fiind identificată în urină sub formă de metaboliți. În urină nu este detectat compusul părinte nemodificat (eltrombopag). Eltrombopag nemodificat excretat în materiile fecale reprezintă aproximativ 20% din doză. Timpul de înjumătățire plasmatică al eltrombopag este de aproximativ 21-32 ore.

Interacțiuni farmacocinetice

Conform unui studiu cu eltrombopag radiomarcant efectuat la om, glucuronoconjugarea joacă un rol minor în metabolizarea eltrombopag. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat UGT1A1 și UGT1A3 ca fiind enzimele răspunzătoare de glucuronoconjugarea eltrombopag. Eltrombopag a fost un inhibitor al unui număr de enzime UGT *in vitro*. Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase semnificative clinic care să implice glucuronoconjugarea, ca urmare a contribuției limitate a fiecăreia dintre enzimele UGT la glucuronoconjugarea eltrombopag.

Aproximativ 21% din doza de eltrombopag ar putea fi supusă metabolizării oxidative. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat CYP1A2 și CYP2C8 ca fiind enzimele răspunzătoare pentru oxidarea eltrombopag. Eltrombopag nu inhibă și nici nu induce enzimele CYP conform datelor *in vivo* și *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Studiile *in vitro* demonstrează că eltrombopag este un inhibitor al transportorului OATP1B1 și un inhibitor al transportorului BCRP și că eltrombopag a crescut expunerea la rosuvastatină, substrat standard pentru OATP1B1 și BCRP, într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5). În studiile clinice cu eltrombopag, se recomandă o reducere cu 50% a dozei de statine.

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Studiile *in vitro* au demonstrat că eltrombopag nu este un substrat pentru polipeptida transportoare a anionilor organici, OATP1B1, ci este un inhibitor al acestui transportor (valoare CI_{50} de 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). Studiile *in vitro* au demonstrat, de asemenea, că eltrombopag este un substrat al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP) și un inhibitor al acesteia (valoare CI_{50} de 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență renală. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 32% până la 36% mai mică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și cu 60% mai mică la pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență renală și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatică. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau analiza urinei (vezi pct. 4.2). Eficacitatea și siguranța eltrombopag nu au fost stabilite la pacienți atât cu insuficiență renală moderată spre severă și cu insuficiență hepatică.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență hepatică. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 41% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 80% până la 93% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență hepatică și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatică.

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii eltrombopag după administrare repetată a fost evaluată pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 28 de adulți sănătoși și la 714 pacienți cu insuficiență hepatică (673 pacienți cu infecție VHC și 41 pacienți cu boală hepatică cronică de etiologie diferită). Dintre cei 714 pacienți, 642 aveau insuficiență hepatică ușoară, 67 aveau insuficiență hepatică moderată, iar 2 aveau insuficiență hepatică severă. Comparativ cu voluntarii sănătoși, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au avut valori plasmatică ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 111% mai mari (ÎI 95%: între 45% și 283%), iar pacienții cu insuficiență hepatică moderată au avut valori plasmatică ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 183% mai mari (ÎI 95%: între 90% și 459%).

De aceea, eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală (vezi pct. 4.2 și 4.4). La pacienții cu VHC se recomandă inițierea terapiei cu eltrombopag la o doză de 25 mg administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Rasă

Influența originii asiatice (de exemplu, japonezi, chinezi, taiwanezi și coreeni) asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (31 est-asiatici) și 88 pacienți cu TIP (18 est-asiatici). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții est-asiatici (chinezi, taiwanezi și coreeni) cu TIP au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 49% mai mari comparativ cu pacienții de altă origine decât asiatică și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Influența originii din Asia de Est/Sud-Est asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (145 pacienți de origine est-asiatică și 69 de origine sud-est-asiatică). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții din Asia de Est/Asia de Sud-Est au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 55% mai mari comparativ cu pacienții de altă rasă și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Sex

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (14 femei) și 88 pacienți cu TIP (57 femei). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională de farmacocinetică, pacienții de sex feminin cu TIP au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 23% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin, fără ajustări pentru diferențele de greutate corporală.

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (260 femei). Pe baza valorilor estimate, pacienții de sex feminin cu VHC au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin.

Vârsta

Influența vârstei asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 28 pacienți sănătoși, 673 pacienți cu VHC și 41 pacienți cu afecțiuni hepatice cronice de etiologie diferită, cu vârsta cuprinsă între 19 și 74 de ani. Nu sunt disponibile date de FC privind utilizarea eltrombopag la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani. Pe baza valorilor estimate, pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Farmacocinetica eltrombopag a fost evaluată la 168 pacienți copii și adolescenți cu TIP, cărora li s-au administrat doze o dată pe zi, în două studii, TRA108062/PETIT și TRA115450/PETIT-2. Clearance-ul plasmatic aparent al eltrombopag după administrarea orală (CL/F) a crescut odată cu greutatea corporală. Efectele rasei și sexului asupra CL/F estimat al eltrombopag au corespuns la pacienții copii și adolescenți cu cele la pacienții adulți. Pacienții copii și adolescenți, cu TIP, de origine din Asia de Est/Sud-Est, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 43% comparativ cu cele ale pacienților care nu sunt originari din Asia. Pacienții copii și adolescenți, de sex feminin, cu TIP, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 25% comparativ cu cele ale pacienților de sex masculin.

Parametrii farmacocinetici ai eltrombopag la pacienți copii și adolescenți, cu TIP, sunt prezentați în Tabelul 14.

Tabelul 14 Media geometrică (ÎÎ 95%) a parametrilor farmacocinetici ai eltrombopag la starea de echilibru, la pacienți copii și adolescenți cu TIP (schemă de dozare de 50 mg o dată pe zi)

Vârsta	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$ASC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12 - 17 ani (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 - 11 ani (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 - 5 ani (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)
Date prezentate ca medie geometrică (ÎÎ 95%). $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} bazate pe estimări farmacocinetice post-hoc		

Datele privind farmacocinetica eltrombopag în plasmă colectate la cea mai mare doză individuală la starea de echilibru de la 38 copii și adolescenți cu AAS de primă linie (cohorta B) sau de linia a doua (cohorta A) înrolați în studiul CETB115E2201 sunt prezentate după ajustarea la o doză comună de 50 mg în Tabelul 15. În general, clearance-ul eltrombopag a fost mai mic, iar expunerea plasmatică la eltrombopag a fost mai mare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și <6 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta cuprinsă între 6 și <18 ani.

Tabelul 15 Parametrii farmacocinetici privind eltrombopag la starea de echilibru în CETB115E2201, ajustați la o doză de 50 mg, la cea mai mare doză individuală (Săptămâna 12 sau mai târziu) în funcție de cohortă și categoria de vârstă

Tratament	Categoria de vârstă	Statistic	ASC _(0-τ) (μg.hr/ml)	C _{max} (μg/ml)
Cohorta A (N=11)	2 la <6 ani	n	1	1
		Geo-mean	272	16,1
		Geo-CV%		
	6 la <18 ani	n	5	7
		Geo-mean	306	14,5
		Geo-CV%	63,8	58,2
Cohorta B (N=27)	2 la <6 ani	n	6	8
		Geo-mean	502	27,1
		Geo-CV%	65,6	40,6
	6 la <18 ani	n	10	15
		Geo-mean	275	15,6
		Geo-CV%	52,6	47,2
Nr. total de pacienți (N=38)	2 la <6 ani	n	7	9
		Geo-mean	460	25,6
		Geo-CV%	64,9	42,2
	6 la <18 ani	n	15	22
		Geo-mean	285	15,2
		Geo-CV%	54,2	49,5
Cohorta A: eltrombopag administrat ca a doua linie de tratament, Cohorta B: eltrombopag administrat ca prima linie de tratament				

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate

Eltrombopag nu stimulează producția de trombocite la șoareci, șobolani sau câini ca urmare a specificității unice a receptorului TPO. De aceea, datele de la aceste modele animale nu reflectă întru totul potențialele reacții adverse asociate farmacologiei eltrombopag la om, incluzând studiile asupra funcției de reproducere și carcinogenității.

La rozătoare a fost decelată cataractă asociată tratamentului, dependentă de timp și doză. La o expunere de ≥ 6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți adulți cu VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoareci după 6 săptămâni și la șobolani după 28 săptămâni de administrare. La o expunere de ≥ 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoareci după 13 săptămâni și la șobolani după 39 de săptămâni de administrare. A fost observată opacitate oculară (nu s-a efectuat analiză histologică) la doze netolerate la șobolani tineri, înainte de înțărare, care au fost expuși în zilele 4-32 (vârstă echivalentă, cu aproximație, vârstei de 2 ani la om, la sfârșitul perioadei de administrare a dozei), la administrarea unei doze de 9 ori expunerea clinică maximă la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, la doze de 75 mg/zi, în funcție de ASC. Totuși, nu s-a observat apariția cataractei la șobolani tineri cărora li s-au administrat doze tolerate care reprezintă de 5 ori expunerea clinică la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, în funcție de ASC. Cataracta nu a fost observată la câini adulți după 52 de săptămâni de administrare (la de 2 ori expunerea clinică la om la pacienți cu TIP adulți sau copii și adolescenți la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi pe baza ASC).

În studii cu durată de până la 14 zile la șoareci și șobolani, la expuneri care au fost în general asociate cu morbiditate și mortalitate, a fost observată toxicitatea tubulară renală. De asemenea, toxicitatea tubulară a fost observată într-un studiu de carcinogenitate la nivelul cavității orale cu durată de 2 ani la șoareci, cu doze de 25, 75 și 150 mg/kg și zi. Efectele au fost mai puțin severe la doze mai mici și au fost caracterizate printr-un spectru de modificări regenerative. Expunerea la cea mai mică doză a fost de 1,2 sau 0,8 ori mai mare decât expunerea clinică la om, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 0,6 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC. Nu au fost observate efecte renale la șobolani după 28 săptămâni sau la câini după 52 săptămâni la expuneri de 4 și 2 ori mai mari față de expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP și de 3 și 2 ori expunerea clinică la om la pacienți copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi sau echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

La șoareci, șobolani și câini a fost observată degenerarea și/sau necroza hepatocitelor, adesea însoțită de creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, la doze care au fost asociate cu morbiditate și mortalitate sau au fost slab tolerate. Nu au fost observate efecte hepatice după administrarea cronică la șobolani (28 săptămâni) și la câini (52 săptămâni) la expuneri de 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om, la pacienți adulți cu TIP și de 3 sau 2 ori expunerea clinică la om la pacienți copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mari sau echivalentă cu expunerile clinice la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

În studiile pe termen scurt au fost observate scăderea numărului de reticulocite și hiperplazia eritroidă medulară regenerativă (numai la șobolani), la doze slab tolerate de șobolani și câini (>10 sau 7 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și >4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Nu au fost observate efecte asupra masei eritrocitare sau a numărului de reticulocite după administrarea timp de până la 28 de săptămâni la șobolani, 52 de săptămâni la câini și 2 ani la șoareci sau șobolani la doze maxime tolerate care au fost de 2 până la 4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și ≤ 2 ori decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Într-un studiu de toxicitate cu durată de 28 săptămâni efectuat la șobolani, a fost observată hiperostoza endostală la o doză netolerată de 60 mg/kg și zi (de 6 sau 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). La șoareci sau șobolani, nu s-au observat modificări osoase după expunere pe toată durata vieții (2 ani), expunere de 4 ori sau de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Carcinogenitate și mutagenitate

Eltrombopag nu a fost carcinogen la șoareci în doze de până la 75 mg/kg și zi sau la șobolani în doze de până la 40 mg/kg și zi (expuneri de până la 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Eltrombopag nu a fost mutagen sau clastogen într-un test de mutație bacteriană sau în două teste *in vivo* la șobolani (pe micronuclei și sinteză neprogramată de ADN, la o expunere de 10 ori sau 8 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 7 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza C_{max}). *In vitro*, în testul limfomului la șoarece, eltrombopag a fost pozitiv la limită (o creștere de <3 ori a frecvenței mutației). Aceste rezultate *in vitro* și *in vivo* sugerează că eltrombopag nu ridică problema unui risc genotoxic la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la femele, dezvoltarea embrionară incipientă sau dezvoltarea embriofetală la șobolani în doze de până la 20 mg/kg și zi (de 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți (12-17 ani) cu TIP la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). De asemenea, nu a existat un efect asupra dezvoltării embriofetale la iepuri, la doze de până la 150 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 0,3-0,5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Cu toate acestea, la o doză toxică pentru mamă de 60 mg/kg și zi (de 6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) la șobolani, tratamentul cu eltrombopag a fost asociat cu letalitate embrionară (creștere a numărului de sarcini pierdute pre- și post-implantare), cu reducerea greutății corporale fetale și a uterului gravid într-un studiu de fertilitate la femele și cu o incidență mică a coastelor cervicale și cu greutate corporală fetală scăzută, într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală. Eltrombopag se va utiliza în timpul sarcinii doar dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.6). Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la șobolanii masculi în doze de până la 40 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În studiul privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolani, nu au existat reacții adverse asupra sarcinii, parturii sau lactației la șobolanii femele F_0 la doze non-toxice pentru mamă (10 și 20 mg/kg și zi) și nici efecte asupra creșterii, dezvoltării, funcției neurocomportamentale sau de reproducere a puilor (F_1). Eltrombopag a fost decelat în plasma tuturor puilor de șobolan F_1 pe întreaga durată de 22 de ore de recoltare a probelor după administrarea medicamentului la femelele F_0 , sugerând că expunerea puilor de șobolan la eltrombopag s-a făcut probabil prin alăptare.

Fototoxicitate

Studii *in vitro* cu eltrombopag sugerează un risc potențial de fototoxicitate; totuși, la rozătoare nu au existat dovezi de fototoxicitate cutanată (de 10 sau 7 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) sau de fototoxicitate oculară (de ≥ 4 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În plus, un studiu de farmacologie clinică la 36 de pacienți a demonstrat faptul că fotosensibilitatea nu a crescut în urma administrării unei doze de 75 mg eltrombopag. Acest lucru a fost determinat cu ajutorul unui indice fototoxic întârziat. Cu toate acestea, un risc potențial de fotoalergie nu poate fi exclus, deoarece nu au fost efectuate studii preclinice specifice.

Studii la animalele tinere

La administrarea de doze netolerate la șobolan anterior întreruperii alăptării, au fost observate opacități oculare. La dozele tolerate, nu au fost observate opacități oculare (vezi subsecțiunea de mai sus „Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate”). În concluzie, având în vedere marjele de expunere în funcție de ASC, nu poate fi exclus un risc la apariție a cataractei asociate cu eltrombopag la pacienții copii și adolescenți. Nu există date la șobolanii tineri care să sugereze un risc crescut de toxicitate la administrarea tratamentului cu eltrombopag la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți cu TIP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)
Sucraloză
Gumă de Xanthan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După reconstituire, medicamentul trebuie administrat imediat, dar poate fi păstrat timp de maximum 30 minute.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pliculețe din folie laminată de aluminiu, sigilate termic. Materialul laminat este alcătuit din poliester (PET) / poliamidă orientată (OPA) / folie de aluminiu de 9 μm (AL) / strat din polietilenă de densitate joasă (PEJD), sigilată termic. Materialul care intră în contact cu produsul este stratul de polietilenă de densitate joasă, sigilată termic. Pliculețele sunt ambalate împreună într-un kit cu un flacon din PEÎD de 40 ml și 30 seringi de unică folosință pentru administrare orală de 20 ml (polipropilenă/cauciuc cu silicon), cu gradații de câte 1 ml. În plus, este prevăzut un capac cu filet (etilen vinil acetat / PEJD), adaptor pentru seringă.

Dimensiune de ambalaj de 30 pliculețe.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Instrucțiuni de utilizare

Se va evita contactul direct cu medicamentul. Se spală imediat, cu apă și săpun, orice zonă expusă.

Prepararea și administrarea pulberii pentru suspensie orală:

- Suspensia orală se administrează imediat după preparare. Suspensia se aruncă dacă nu este administrată în maximum 30 minute de la preparare.

- Suspensia se prepară numai cu apă.
- Se adaugă 20 ml de apă și conținutul numărului prescris de pliculețe (în funcție de doza recomandată) în flaconul de amestecare furnizat și se agită ușor.
- Se administrează pacientului întregul conținut al flaconului, utilizând una dintre seringile pentru administrare orală.
- **IMPORTANT:** Deoarece parte din medicament va rămâne în flaconul pentru amestecare, se parcurg pașii următori.
- Se adaugă 10 ml de apă în flaconul de amestecare furnizat și se agită ușor.
- Se administrează pacientului întregul conținut al flaconului, utilizând aceeași seringă pentru administrare orală.

Curățarea accesoriilor cu care se amestecă.

- Se aruncă seringă pentru administrare orală care a fost utilizată.
- Se clătesc flaconul și capacul sub apa de la robinet. (Flaconul se poate păta din cauza medicamentului. Acestea este un lucru normal.)
- Se lasă toate obiectele să se usuce la aer.
- Se spală mâinile cu apă și săpun.

Nu utilizați din nou seringă pentru administrare orală. Pentru pregătirea fiecărei doze de Revolade pentru suspensie orală trebuie utilizată o nouă seringă pentru administrare orală de unică folosință.

Pentru mai multe detalii privind prepararea și administrarea suspensiei, a se vedea Instrucțiuni de utilizare din prospect.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/013

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 martie 2010

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 15 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg și 75 mg comprimate filmate:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

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

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

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 AMBALAJE A CÂTE 28) COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olatină echivalent cu 12,5 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 84 (3 ambalaje a câte 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/010 (14 comprimate filmate)
EU/1/10/612/011 (28 comprimate filmate)
EU/1/10/612/012 84 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 12,5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv cu 84 (3 ambalaje a câte 28 comprimate filmate) – fără chenar albastru – 12,5 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 12,5 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv, nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/012

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 12,5 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 12,5 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON 25 mg – 14, 28, 84 (3 AMBALAJE A CÂTE 28) COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revolade 25 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 84 (3 ambalaje a câte 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/001 (14 comprimate filmate)
EU/1/10/612/002 (28 comprimate filmate)
EU/1/10/612/003 84 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 25 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv cu 84 (3 ambalaje a câte 28 comprimate filmate) – fără chenar albastru – 25 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 25 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv, nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/003

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 25 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 25 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON 50 mg – 14, 28, 84 (3 AMBALAJE A CÂTE 28) COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revolade 50 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 50 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 84 (3 ambalaje a câte 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/004 (14 comprimate filmate)
EU/1/10/612/005 (28 comprimate filmate)
EU/1/10/612/006 84 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 50 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv cu 84 (3 ambalaje a câte 28 comprimate filmate) – fără chenar albastru – 50 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 50 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 50 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv, nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 50 mg

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 50 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE DIN CARTON 75 mg – 14, 28, 84 (3 AMBALAJE A CÂTE 28) COMPRIMATE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Revolade 75 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 75 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

14 comprimate filmate

28 comprimate filmate

Ambalaj colectiv conținând 84 (3 ambalaje a câte 28) comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/007 (14 comprimate filmate)
EU/1/10/612/008 (28 comprimate filmate)
EU/1/10/612/009 84 comprimate filmate (3 ambalaje a câte 28)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 75 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Ambalaj colectiv cu 84 (3 ambalaje a câte 28 comprimate filmate) – fără chenar albastru – 75 mg comprimate filmate

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 75 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 75 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate. Componentă a unui ambalaj colectiv, nu se vinde separat.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare. Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/009

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 75 mg

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

Blister

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 75 mg comprimate filmate

eltrombopag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

Cutie din carton cu pulbere pentru suspensie orală 25 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pliculeț conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 pliculețe și 1 flacon pentru amestecare + 30 seringi de unică folosință pentru administrare orală

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza după 30 minute de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/013 (30 pliculețe de pulbere pentru suspensie orală)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 25 mg pliculețe

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL INTERMEDIAR

Cutie din carton cu pulbere pentru suspensie orală 25 mg – fără chenar albastru – 30 pliculețe

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală

eltrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare pliculeț conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 pliculețe.

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza după 30 minute de la reconstituire.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/612/013

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

revolade 25 mg pliculețe

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLICULEȚ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(ILE) de ADMINISTRARE

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală

eltrombopag

Administrare orală

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Novartis Europharm Limited

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Revolade 12,5 mg comprimate filmate
Revolade 25 mg comprimate filmate
Revolade 50 mg comprimate filmate
Revolade 75 mg comprimate filmate
eltrombopag

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră, dar în prospect se va menționa numai „dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Revolade și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Revolade
3. Cum să luați Revolade
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Revolade
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Revolade și pentru ce se utilizează

Revolade conține eltrombopag, care aparține unui grup de medicamente numite agoniști ai receptorului trombopoietinei. Este utilizat pentru a contribui la creșterea numărului de trombocite din sângele dumneavoastră. Trombocitele sunt celule sangvine care ajută la reducerea sau prevenirea sângerării.

- Revolade este utilizat pentru a trata o afecțiune hemoragică numită trombocitopenie imună (primară) (TIP) la pacienți cu vârsta de 1 an și peste, care au luat deja alte medicamente (corticosteroizi sau imunoglobuline), care nu au dat rezultate.

TIP este determinată de un număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie). Persoanele cu TIP au un risc crescut de sângerare. Simptomele pe care pacienții cu TIP le pot observa includ peteșii (pete roșii, rotunde, netede, de mărimea unui vârf de ac, aflate sub piele), vânătăi, sângerări din nas, sângerări gingivale și imposibilitatea de a controla sângerarea în cazul în care se taie sau se rănesc.

- Revolade poate fi de asemenea utilizat pentru a trata numărul scăzut de trombocite (trombocitopenie) la adulți cu infecții cu virusul hepatitei cronice C (VHC), dacă au avut probleme cu reacțiile adverse în timpul tratamentului cu interferon. Multe persoane cu hepatită C au un număr scăzut de trombocite, nu numai ca rezultat al bolii, dar, de asemenea, din cauza unora dintre medicamentele antivirale utilizate în tratamentul acesteia. Utilizarea Revolade poate face mai ușoară pentru dumneavoastră administrarea unei scheme complete cu medicament antiviral (peginterferon și ribavirin).
- Revolade poate fi utilizat și la pacienții adulți cu număr scăzut de celule sanguine, cauzat de anemie aplastică severă (AAS). AAS este o boală în care măduva osoasă este afectată, determinând un deficit de globule roșii (anemie), leucocite (leucopenie) și trombocite (trombocitopenie).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Revolade

Nu luați Revolade

- **dacă sunteți alergic** la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 sub „*Ce conține Revolade*”).
 - ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** în cazul în care considerați că vă aflați în această situație.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Revolade, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți **probleme ale ficatului**. Persoanele cu un număr scăzut de trombocite și cu boală cronică (pe termen lung), avansată a ficatului, pot prezenta un risc mai crescut de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv deteriorarea letală a ficatului și cheaguri de sânge. Dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiile administrării Revolade depășesc riscurile, veți fi monitorizat atent în timpul tratamentului.
- dacă sunteți predispus la **formare de cheaguri** în vene sau artere sau dacă știți că au existat cazuri frecvente de formare a cheagurilor de sânge la membrii familiei dumneavoastră. Puteți avea **un risc mai mare de formare a cheagurilor de sânge**:
 - dacă sunteți o persoană mai în vârstă
 - dacă ați stat la pat o perioadă de timp mai îndelungată
 - dacă aveți cancer
 - dacă luați contraceptive sau urmați o terapie de substituție hormonală
 - dacă ați fost operat recent sau dacă ați avut traumatisme fizice
 - dacă sunteți supraponderal (obez)
 - dacă fumați
 - dacă aveți boală hepatică cronică avansată
 - ➔ Dacă oricare dintre acestea sunt valabile pentru dumneavoastră, **spuneți-i medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul. Nu trebuie să luați Revolade decât dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiile depășesc riscurile de a face cheaguri de sânge.
- dacă aveți **cataractă** (cristalinul se opacifiază)
- dacă aveți o **altă boală de sânge**, cum este sindromul mielodisplazic (SMD). Medicul dumneavoastră va efectua analize pentru a verifica dacă aveți această boală de sânge înainte de a începe tratamentul cu Revolade. Dacă aveți SMD și luați Revolade, sindromul mielodisplazic de care suferiți se poate agrava
 - ➔ Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Examenе oftalmologice

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să fiți controlat pentru cataractă. Dacă nu efectuați controale oftalmologice de rutină medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande examinări periodice. De asemenea, se poate verifica apariția oricăror sângerări la nivelul sau în jurul retinei (stratul de celule sensibil la lumină din partea din spate a ochiului).

Veți avea nevoie de efectuarea periodică a analizelor

Înainte de începerea tratamentului cu Revolade, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica celulele sangvine, inclusiv trombocitele. Aceste analize vor fi repetate la anumite intervale de timp în timp ce luați Revolade.

Analize ale funcției ficatului

Revolade poate determina rezultate ale analizelor de sânge care pot fi semne ale afectării ficatului - o creștere a unor enzime hepatice, în special bilirubina și alanin / aspartat transaminaza. Dacă primiți tratamente pe bază de interferon împreună cu Revolade pentru tratamentul numărului scăzut de trombocite cauzat de infecția cu hepatita C, anumite probleme hepatice se pot agrava.

Veți efectua analize de sânge pentru testarea funcției ficatului, înainte de a începe tratamentul cu Revolade și la anumite intervale în timp ce îl luați. S-ar putea să fie nevoie să întrerupeți administrarea Revolade în cazul în care cantitatea acestor substanțe crește prea mult sau dacă aveți alte semne de leziune a ficatului.

➔ **Citiți informațiile de la punctul 4 „Probleme la nivelul ficatului” al acestui prospect.**

Analize de sânge pentru numărul de trombocite

Dacă opriți tratamentul cu Revolade, este posibil ca numărul de trombocite să scadă din nou în decurs de câteva zile. Numărul de trombocite va fi supravegheat și medicul va discuta cu dumneavoastră precauțiile corespunzătoare.

Un număr foarte mare de trombocite poate crește riscul de formare a cheagurilor de sânge. Dar cheagurile de sânge pot de asemenea să se formeze și în cazul unor valori normale sau scăzute de trombocite. Medicul dumneavoastră va modifica doza de Revolade pentru a se asigura că numărul de trombocite nu crește prea mult.



Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă aveți oricare dintre aceste semne de formare a unui cheag de sânge:

- **umflare, durere sau sensibilitate la nivelul unui picior**
- **difficultăți respiratorii subite**, în special împreună cu dureri ascuțite în piept sau respirație rapidă
- dureri abdominale (de stomac), creșteri în volum ale abdomenului, scaune cu sânge

Analize pentru evaluarea măduvei osoase

La persoanele care au probleme cu măduva osoasă, medicamentele ca Revolade pot agrava problemele. Semne ale modificărilor măduvei osoase pot apărea ca rezultate anormale ale analizelor de sânge. Medicul dumneavoastră poate efectua analize pentru a verifica direct măduva osoasă în timpul tratamentului cu Revolade.

Analize pentru hemoragia digestivă

Dacă luați tratamente pe bază de interferon împreună cu Revolade veți fi monitorizat pentru apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după ce opriți tratamentul cu Revolade.

Monitorizare cardiacă

Medicul dumneavoastră poate considera necesară monitorizarea cardiacă în timpul tratamentului cu Revolade și poate lua în considerare efectuarea unei electrocardiograme (EKG).

Vârstnici (65 ani și peste)

Există date limitate privind utilizarea Revolade la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Trebuie avută grijă când utilizați Revolade dacă aveți vârsta de 65 ani și peste.

Copii și adolescenți

Revolade nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 1 an cu TIP. De asemenea, nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani, cu număr scăzut de trombocite, cauzat de hepatita C sau anemie aplastică severă.

Revolade împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală și vitamine.

Unele medicamente uzuale interacționează cu Revolade – inclusiv medicamente eliberate cu prescripție și fără prescripție medicală și suplimentele cu minerale. Acestea includ:

- medicamente antiacide pentru tratamentul **indigestiei**, al **arsurilor în capul pieptului** sau al **ulcerului gastric** (vezi și „*Când să luați Revolade*” de la pct. 3)
- medicamente denumite statine, pentru a **scădea colesterolul**

- unele medicamente pentru tratamentul **infecției HIV**, cum sunt lopinavir și/sau ritonavir
 - ciclosporină utilizată în contextul unui **transplant** sau al **bolilor autoimune**
 - minerale precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc care pot fi găsite în **suplimentele cu vitamine și minerale** (vezi și „*Când să luați Revolade*” de la pct. 3)
 - medicamente precum metotrexat și topotecan, folosite pentru tratamentul **cancerului**
- ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă luați oricare dintre acestea. Unele dintre ele nu se iau cu Revolade sau trebuie modificată doza sau schimbată ora la care le luați. Medicul dumneavoastră va analiza medicamentele pe care le luați și vă va sugera tratamente alternative adecvate, dacă este necesar.

De asemenea, dacă luați medicamente pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, există un risc mai mare de sângerare. Medicul dumneavoastră va discuta acest lucru cu dumneavoastră.

Dacă luați **corticosteroizi, danazol** și/sau **azatioprină**, se poate să fie necesar să luați o doză mai mică sau să opriți utilizarea acestora în timp ce luați Revolade.

Revolade împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Revolade cu alimente sau băuturi lactate, deoarece calciul din produsele lactate afectează absorbția medicamentului. Pentru mai multe informații, vezi „*Când să luați Revolade*” de la pct. 3.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Revolade dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul vă recomandă aceasta. Efectul Revolade în timpul sarcinii nu este cunoscut.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- **Utilizați o metodă contraceptivă sigură** în timp ce luați Revolade, pentru a preveni sarcina
- **Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului** cu Revolade, spuneți medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Revolade. Nu se știe dacă Revolade trece în laptele matern.

➔ **Dacă alăptați** sau planuiți să alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Revolade poate provoca amețeli și poate avea alte efecte secundare care pot afecta atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

Revolade conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Revolade

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Nu modificați doza sau ora de administrare a Revolade decât la recomandarea medicului dumneavoastră sau farmacistului. În timpul tratamentului cu Revolade veți fi supravegheat de un medic cu experiență specializată în tratamentul bolii dumneavoastră.

Cât să luați

Pentru TIP

Adulți și copii și adolescenți (6 - 17 ani) – doza uzuală inițială la persoane cu TIP este de **un comprimat de 50 mg** Revolade pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Asia de Sud-Est poate fi necesar să începeți tratamentul cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

Copii (1 - 5 ani) — doza uzuală inițială la copiii cu TIP este de **un comprimat de 25 mg** Revolade pe zi.

Pentru hepatita C

Adulți - doza uzuală inițială la adulții cu hepatită C este de **un comprimat de 25 mg** Revolade pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Sud-Est, veți începe tratamentul cu aceeași **doză de 25 mg**.

Pentru AAS

Adulți - doza uzuală inițială la adulții cu AAS este de **un comprimat de 50 mg** Revolade pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Sud-Est, este posibil să trebuiască să începeți administrarea cu o **doză mai mică, și anume de 25 mg**.

Pot fi necesare 1 până la 2 săptămâni până când Revolade va începe să acționeze. În funcție de răspunsul dumneavoastră la Revolade, medicul dumneavoastră poate recomanda modificarea dozei dumneavoastră zilnice.

Cum să luați comprimatele

Înghițiți comprimatul întreg, cu apă.

Când să luați Revolade

Asigurați-vă că –

- cu **4 ore înainte** de a lua Revolade
- și timp de **2 ore după** ce luați Revolade

nu consumați nimic din următoarele:

- **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
- **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
- **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru indigestie și arsuri la stomac
- unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc

Dacă le luați, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul dumneavoastră.



Pentru mai multe sfaturi privind alimentele și băuturile potrivite, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Revolade decât trebuie

Adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Dacă este posibil, arătați-le cutia sau acest prospect. Veți fi monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vi se va administra imediat tratamentul adecvat.

Dacă uitați să luați Revolade

Luați următoarea doză la momentul stabilit. Nu luați mai mult de o doză de Revolade pe zi.

Dacă încetați să luați Revolade

Nu opriți tratamentul cu Revolade fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește să întrerupeți tratamentul, numărul de trombocite va trebui să fie apoi testat săptămânal timp de patru săptămâni. A se vedea și „**Sângerare sau învinețire după ce opriți tratamentul**” de la pct. 4.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Simptome ce necesită îngrijiri medicale: mergeți la medic

Persoanele care iau Revolade pentru TIP sau pentru valori scăzute ale plachetelor din sânge din cauza hepatitei C pot dezvolta semne de efecte adverse potențial grave. **Este important să spuneți medicului dacă prezentați aceste simptome.**

Risc crescut de formare a cheagurilor de sânge

Anumite persoane pot avea un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge, iar medicamente precum Revolade pot agrava această problemă. Blocarea subită a unui vas de sânge de către un cheag de sânge este o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane.



Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă aveți semne și simptome de formare a unui cheag de sânge, cum sunt:

- **umflare, durere, senzație de căldură, înroșire** sau sensibilitate **la nivelul unui picior**
- **difficultăți respiratorii subite**, în special împreună cu dureri ascuțite în piept sau respirație rapidă
- dureri abdominale (de stomac), creșteri în volum ale abdomenului, scaune cu sânge

Probleme la nivelul ficatului

Revolade poate cauza modificări care se observă la analizele de sânge, iar acestea pot fi semne de afectare a ficatului. Probleme la nivelul ficatului (valori crescute ale enzimelor care apar la analizele de sânge) sunt frecvente și pot afecta până la 1 din 10 persoane. Alte probleme la nivelul ficatului sunt mai puțin frecvente și afectează până la 1 din 100 de persoane.

Dacă aveți oricare dintre aceste semne de probleme la nivelul ficatului:

- **îngălbenire a pielii sau a albului ochilor (icter)**
- **urină neobișnuit de închisă la culoare**
- ➔ **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Sângerare sau învinețire după ce opriți tratamentul

În decurs de două săptămâni de la oprirea tratamentului cu Revolade, numărul de trombocite va scădea de regulă la valoarea de dinaintea începerii tratamentului cu Revolade. Numărul mai mic de trombocite vă poate crește riscul de sângerare sau învinețire. Medicul dumneavoastră va verifica numărul de trombocite timp de cel puțin 4 săptămâni după ce ați încetat tratamentul cu Revolade.

➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți probleme cu orice sângerare sau învinețire după ce opriți administrarea Revolade.

Unele persoane pot prezenta **sângerare la nivelul sistemului digestiv** după oprirea tratamentului cu peginterferon, ribavirină și Revolade. Simptomele includ:

- scaune de culoare neagră (modificarea culorii materiilor fecale reprezintă o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 de persoane)
- scaune cu sânge

- vărsături cu sânge sau cu material cu aspect similar zațului de cafea
- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Următoarele reacții adverse au fost raportate ca fiind asociate cu tratamentul cu Revolade la pacienți adulți cu TIP:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- răceală
- stare de rău (greață)
- diaree
- tuse
- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare (infecție a căilor respiratorii superioare)
- durere de spate

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- valori crescute ale enzimei ficatului, alanin aminotransferază (ALT)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** copii:

- durere musculară, spasme musculare, slăbiciune musculară
- dureri la nivelul oaselor
- ciclu menstrual abundent
- durere și disconfort în gât la înghițire
- probleme oculare, inclusiv rezultate anormale la testele oculare, senzație de ochi uscați, durere oculară și vedere încețoșată
- vărsături
- gripă
- ulcerații la nivelul gurii
- pneumonie
- iritație și inflamație (umflare) a sinusurilor
- inflamație (umflare) și infecție a plămânilor, sinusurilor, nasului și gâtului
- inflamație a gingiilor
- pierderea apetitului alimentar
- senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor, numite frecvent „cârcei”
- senzații scăzute la nivelul pielii
- somnolență
- durere la nivelul urechilor
- durere, umflare și sensibilitate la nivelul unuia dintre picioare (de obicei, al gambei), cu pielea caldă în zona afectată (semne ale unui cheag de sânge la nivelul profund al unei vene)
- umflare localizată, umplută cu sânge, cauzată de ruperea unui vas de sânge (hematom)
- bufeuri
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de gură uscată, durere la nivelul cavității bucale, sensibilitate a limbii, sângerare gingivală, ulcerații orale
- scurgeri nazale
- durere de dinți
- durere la nivelul abdomenului
- funcționare anormală a ficatului
- modificări la nivelul pielii, inclusiv transpirație excesivă, erupții pe piele cu rididături, însoțite de mâncărimi, pete roșii, modificări ale aspectului pielii
- căderea părului
- urină cu spumă sau cu bule (semne ale proteinelor în urină)
- febră mare, senzație de căldură
- durere în piept

- stare de slăbiciune
- probleme cu somnul, depresie
- migrenă
- vedere diminuată
- senzație de învârtire (vertij)
- gaze intestinale

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- număr scăzut de hematii (anemie)
- număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule albe
- valori scăzute ale hemoglobinei
- număr crescut de eozinofile
- număr crescut de leucocite (leucocitoză)
- valori crescute ale uric acidului
- valori scăzute ale potasiului
- valori crescute ale creatininei
- valori crescute ale fosfatazei alcaline
- valori crescute ale enzimei ficatului, aspartat aminotransferază (AST)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- valori crescute ale unor proteine

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- reacție alergică
- întreruperea irigației cu sânge a anumitor părți ale inimii
- dificultăți respiratorii subite, în special atunci când sunt însoțite de dureri ascuțite în piept și/sau respirație rapidă care ar putea fi semne ale unui cheag de sânge în plămâni (vezi „**Risc crescut de formare a cheagurilor de sânge**” mai sus, la pct. 4)
- pierderea funcției unei părți a plămânului ca urmare a blocajului unei artere pulmonare
- posibilă durere, umflare și/sau înroșire în jurul unei vene, semne ale unui cheag de sânge într-o venă
- îngălbenirea pielii și/sau durere abdominală, care pot semne ale unui blocaj la nivelul tractului biliar, ale unei leziuni la nivelul ficatului din cauza inflamației (vezi „**Probleme la nivelul ficatului**” mai sus, la pct. 4)
- afectare a ficatului, cauzată de medicație
- bătăi mai rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, decolorarea în albastru a pielii, tulburări de ritm cardiac (prelungirea intervalului QT), care pot fi semne ale unei tulburări legate de inimă și vasele de sânge
- cheag de sânge
- bufeuri
- încheieturi dureroase și umflate cauzate de depunerile de acid uric (gută)
- lipsa interesului, schimbări de dispoziție, plans dificil de oprit sau care apare neașteptat
- probleme cu echilibrul, vorbirea și funcția nervilor, tremurat
- durere la nivelul pielii sau senzații anormale la nivelul pielii
- paralizie pe o parte a corpului
- migrenă cu aură
- afectare a nervilor
- dilatarea sau umflarea vaselor de sânge, ceea ce cauzează apariția durerii de cap
- probleme ale ochilor, inclusiv producție crescută de lacrimi, cristalin neclar (cataractă), sângerare la nivelul retinei, ochi uscați
- problem cu nasul, gâtul și sinusurile, probleme de respirație în timpul somnului
- vezicule/leziuni la nivelul gurii și gâtului
- pierderea poftei de mâncare

- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv scaune frecvente, toxiinfecție alimentară, sânge în scaun, vărsături cu sânge
- sângerare rectală, modificarea culorii scaunului, sânge în scaun, balonare abdominală, constipație
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de uscăciune sau durere la nivelul gurii, durere la nivelul limbii, sângerare gingivală, disconfort la nivelul gurii
- arsuri solare
- senzație de căldură, stare de neliniște
- înroșire sau umflare în jurul unei răni
- sângerare în jurul unui cateter (dacă există) la nivelul pielii
- senzație de corp străin
- probleme cu rinichii, inclusiv inflamația rinichilor, urinare excesivă în timpul nopții, insuficiență renală, celule albe în sânge
- transpirații reci
- stare generală de rău
- infecție la nivelul pielii
- modificări la nivelul pielii, inclusiv decolorarea pielii, descumare, înroșire, mâncărime și transpirație
- slăbiciune musculară
- cancer al rectului și colonului

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- modificări ale formei hematiilor
- prezența unui număr crescut de celule albe în sânge, ceea ce poate indica anumite boli
- număr crescut de trombocite
- valori scăzute ale calciului
- număr scăzut de hematii (anemie), cauzat de distrugerea excesivă a globulelor roșii (anemie hemolitică)
- număr crescut de mielocite
- număr crescut de neutrofile mai puțin mature
- valori crescute ale ureei în sânge
- valori crescute ale proteinelor în urină
- valori crescute ale albuminei plasmatică
- valori crescute ale proteinelor totale
- valori scăzute ale albuminei plasmatică
- valoare crescută a pH-ului din urină
- valoare crescută a hemaglobinei

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade la copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu PTI:

Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 copii:**

- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare, răceală (infecție a căilor respiratorii superioare)
- diaree
- durere abdominală
- tuse
- febră mare
- stare de rău (greață)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** copii:

- dificultate de a dormi (insomnie)
- durere de dinți
- durere la nivelul nasului și gâtului
- mâncărimi la nivelul nasului, scurgeri nazale sau nas înfundat
- durere în gât, scurgeri nazale, congestive nazală și strănut
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de uscăciune și durere la nivelul gurii, sensibilitatea limbii, sângerare gingivală, ulceratii orale.

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade în asociere cu peginterferon și ribavirin la pacienții cu VHC:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- pierderea poftei de mâncare
- tuse
- stare de rău (greață), diaree
- durere musculară, slăbiciune musculară
- mâncărime
- senzație de oboseală
- febră
- căderea anormală a părului
- stare de slăbiciune
- boală asemănătoare gripei
- umflare la nivelul mâinilor și picioarelor
- frisoane

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- scăderea numărului de hematii (anemie)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- infecție a aparatului urinar
- inflamația căilor nazale, a gâtului și gurii, simptome similar celor gripale, uscăciune a gurii, durere sau inflamație a gurii, durere de dinți
- scădere în greutate
- tulburări ale somnului, somnolență anormală, depresie, anxietate
- amețeli, probleme de atenție și memorie, modificări ale dispoziției
- funcție diminuată a creierului, ca urmare a afectării ficatului
- furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor și picioarelor
- febră, durere de cap
- probleme ale ochilor, inclusiv cristalin neclar (cataractă), ochi uscați, depozite mici și galbene la nivelul retinei, îngălbenirea albului ochilor
- sângerare a retinei
- senzație de învârtire (vertij)
- bătaii rapide sau neregulate ale inimii (palpitații), scurtarea respirației
- tuse cu flegmă, scurgeri nazale, gripă, ulceratii ale gurii, durere și disconfort în gât la înghițire
- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv vărsături, durere de stomac, indigestie, constipație, umflare a stomacului, tulburări ale gustului, hemoroizi, durere/disconfort la nivelul stomacului, vase de sânge umflate și sângerare în gât (esofag)
- durere de dinți

- probleme ale ficatului, tumoră a ficatului, îngălbenirea albului ochilor sau îngălbenirea pielii (icter), afectare la nivelul ficatului din cauza medicației (vezi „**Probleme la nivelul ficatului**” mai sus, la pct. 4)
- modificări ale pielii, inclusive erupții trecătoare pe piele, piele uscată, eczema, înroșirea pielii, mâncărime, transpirație excesivă, excrescențe neobișnuite pe piele, căderea părului
- dureri articulare, durere de spate, durere la nivelul oaselor, durere la nivelul extremităților (mâinilor și picioarelor), spasme musculare
- iritabilitate, stare generală de rău, reacție la nivelul pielii, cum sunt înroșire sau umflare și durere la locul administrării injecției, durere și disconfort în piept, acumulare de lichid în organism sau la extremități, ceea ce duce la umflare
- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare (infecții ale căilor respiratorii superioare), inflamația mucoasei bronhiilor
- depresie, anxietate, probleme cu somnul, nervozitate

Reacții adverse frecvente care se pot observa în analizele de sânge:

- cantitate crescută de zahăr în sânge (glucoză)
- număr scăzut de globule albe
- număr scăzut de neutrofile
- valori scăzute ale albuminei din sânge
- nivel scăzut al hemoglobinei
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- modificări ale valorilor enzimelor care controlează coagularea sângelui

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- durere la urinare
- tulburări ale ritmului inimii (prelungirea intervalului QT)
- gastroenterită, durere în gât
- vezicule/leziuni la nivelul gurii, inflamația stomacului
- modificări la nivelul pielii, inclusiv modificare a culorii, descumare, înroșire, mâncărime, leziuni și transpirație în timpul nopții.
- cheaguri de sânge într-o venă a ficatului (afectare posibilă a ficatului și/sau sistemului digestiv)
- coagularea anormală a sângelui la nivelul vaselor mici, însoțită de insuficiență a rinichilor
- erupții trecătoare pe piele, învinețire la locul de injectare, disconfort în piept
- număr scăzut al hematiilor (anemie) cauzat de distrugerea excesivă a hematiilor (anemie hemolitică)
- confuzie, agitație
- insuficiență la nivelul ficatului

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade la pacienții cu anemie aplastică severă (AAS):

Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane.

- tuse
- durere de cap
- durere la nivelul gurii și gâtului
- diaree
- stare de rău (greață)
- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- durere la nivelul extremităților (brațe, picioare, mâini și labele picioarelor)
- amețeală
- stare de oboseală

- febră
- frisoane
- mâncărime la nivelul ochilor
- vezicule în interiorul gurii
- durere abdominală
- spasme musculare

Reacții adverse foarte frecvente care se pot observa în analizele de sânge

- modificări anormale la nivelul celulelor din măduva osoasă
- valori crescute ale enzimei ficatului, aspartataminotransferază (AST)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane.

- anxietate
- depresie
- senzație de frig
- stare generală proastă
- probleme oculare, inclusiv probleme de vedere, vedere încețoșată și neclară, cristalin tulbure la nivelul ochiului (cataractă), puncte sau sedimente la nivelul ochiului (flocoane vitroase), ochi uscat, mâncărime la nivelul ochiului, îngălbenirea albului ochiului sau pielii
- sângerări nazale
- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv dificultate la înghițire, durere la nivelul gurii, limbă umflată, vărsături, pierdere a poftei de mâncare, durere/discomfort stomacal, stomac umflat, flatulență digestivă/gaze, constipație, tulburare de motilitate intestinală care poate cauza apariția constipației, balonare, diaree și/sau simptomele menționate mai sus, modificare a culorii scaunului
- leșin
- probleme ale pielii, inclusiv: pete mici, roșii sau purpurii, cauzate de sângerarea la nivelul pielii (peteșii), erupții trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, leziuni pe piele
- sângerare la nivelul gingiilor
- durere de spate
- dureri musculare
- durere la nivelul oaselor
- slăbiciune (astenie)
- umflare a țesuturilor, de obicei, la nivelul membrelor inferioare, din cauza acumulării de lichide
- urină de culoare anormală
- întrerupere a alimentării sanguine la nivelul splinei (infarct splenic)
- scurgeri nazale

Reacții adverse frecvente care se pot observa în analizele de sânge

- valori crescute ale enzimelor, cauzate de deteriorarea mușchilor (creatin fosfokinază)
- acumulare de fier în organism (supraîncărcare ferică)
- scădere a nivelului de zahăr din sânge (hipoglicemie)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- număr scăzut de celule albe din sânge

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- decolorarea pielii
- închiderea la culoare a pielii
- afectare a ficatului cauzată de medicație

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Revolade

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister, după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Revolade

Substanța activă din Revolade este eltrombopag.

12,5 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 12,5 mg eltrombopag.

25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 25 mg eltrombopag.

50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 50 mg eltrombopag.

75 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină echivalent cu 75 mg eltrombopag.

Celelalte componente sunt: hipromeloză, macrogol 400, stearat de magneziu, manitol (E421), celuloză microcristalină, polisorbat 80, povidonă, amidonglicolat de sodiu, dioxid de titan (E171).

Revolade 12,5 mg și 25 mg comprimate filmate conțin și polisorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg comprimate filmate conține și oxid roșu de fer (E172) și oxid galben de fer (E172).

Revolade 75 mg comprimate filmate conține și oxid roșu de fer (E172) și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Revolade și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate Revolade 12,5 mg sunt rotunde, biconvexe, albe, marcate cu „GS MZ1” și cu „12,5” pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate Revolade 25 mg sunt rotunde, biconvexe, albe, marcate cu „GS NX3” și cu „25” pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate Revolade 50 mg sunt rotunde, biconvexe, maro, marcate cu „GS UFU” și cu „50” pe una dintre fețe.

Comprimatele filmate Revolade 75 mg sunt rotunde, biconvexe, roz, marcate cu „GS FFS” și cu „75” pe una dintre fețe.

Sunt disponibile în cutii cu blistere de aluminiu conținând 14 sau 28 comprimate filmate și ambalaje colective conținând 84 (3 cutii a câte 28) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală eltrombopag

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Informațiile din acest prospect sunt pentru dumneavoastră sau pentru copilul dumneavoastră, dar în prospect se va menționa numai „dumneavoastră”.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Revolade și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Revolade
3. Cum să luați Revolade
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Revolade
6. Conținutul ambalajului și alte informații
Instrucțiuni de utilizare

1. Ce este Revolade și pentru ce se utilizează

Revolade conține eltrombopag, care aparține unui grup de medicamente numite agoniști ai receptorului trombopoietinei. Este utilizat pentru a contribui la creșterea numărului de trombocite din sângele dumneavoastră. Trombocitele sunt celule sangvine care ajută la reducerea sau prevenirea sângerării.

- Revolade este utilizat pentru a trata o afecțiune hemoragică numită trombocitopenie imună (primară) (TIP) la pacienți cu vârsta de 1 an și peste, care au luat deja alte medicamente (corticosteroizi sau imunoglobuline), care nu au dat rezultate.

TIP este determinată de un număr scăzut de trombocite în sânge (trombocitopenie). Persoanele cu TIP au un risc crescut de sângerare. Simptomele pe care pacienții cu TIP le pot observa includ peteșii (pete roșii, rotunde, netede, de mărimea unui vârf de ac, aflate sub piele), vânătăi, sângerări din nas, sângerări gingivale și imposibilitatea de a controla sângerarea în cazul în care se taie sau se rănesc.

- Revolade poate fi de asemenea utilizat pentru a trata numărul scăzut de trombocite (trombocitopenie) la adulți cu infecții cu virusul hepatitei cronice C (VHC), dacă au avut probleme cu reacțiile adverse în timpul tratamentului cu interferon. Multe persoane cu hepatită au un număr scăzut de trombocite, nu numai ca rezultat al bolii, dar, de asemenea, din cauza unora dintre medicamentele antivirale utilizate în tratamentul acesteia. Utilizarea Revolade poate face mai ușoară pentru dumneavoastră administrarea unei scheme complete cu medicament antiviral (peginterferon și ribavirin).
- Revolade poate fi utilizat și la pacienții adulți cu număr scăzut de celule sanguine, cauzat de anemie aplastică severă (AAS). AAS este o boală în care măduva osoasă este afectată, determinând un deficit de globule roșii (anemie), leucocite (leucopenie) și trombocite (trombocitopenie).

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Revolade

Nu luați Revolade

- **dacă sunteți alergic** la eltrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 sub „**Ce conține Revolade**”).
➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** în cazul în care considerați că vă aflați în această situație.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Revolade, adresați-vă medicului dumneavoastră:

- dacă aveți **probleme ale ficatului**. Persoanele cu un număr scăzut de trombocite și cu boală cronică (pe termen lung), avansată a ficatului, pot prezenta un risc mai crescut de apariție a reacțiilor adverse, inclusiv deteriorarea letală a ficatului și cheaguri de sânge. Dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiile administrării Revolade depășesc riscurile, veți fi monitorizat atent în timpul tratamentului.
- dacă sunteți predispus la **formare de cheaguri în vene sau artere** sau dacă știți că au existat cazuri frecvente de formare a cheagurilor de sânge la membrii familiei dumneavoastră.
- Puteți avea **un risc mai mare de formare a cheagurilor de sânge**:
 - dacă sunteți o persoană mai în vârstă
 - dacă ați stat la pat o perioadă de timp mai îndelungată
 - dacă aveți cancer
 - dacă luați contraceptive sau urmați o terapie de substituție hormonală
 - dacă ați fost operat recent sau dacă ați avut traumatisme fizice
 - dacă sunteți supraponderal (obez)
 - dacă fumați
 - dacă aveți boală hepatică cronică avansată➔ Dacă oricare dintre acestea sunt valabile pentru dumneavoastră, **spuneți-i medicului dumneavoastră** înainte de a începe tratamentul. Nu trebuie să luați Revolade decât dacă medicul dumneavoastră consideră că beneficiile depășesc riscurile de a face cheaguri de sânge.
- dacă aveți **cataractă** (cristalinul se opacifiază)
- dacă aveți o **altă boală de sânge**, cum este sindromul mielodisplazic (SMD). Medicul dumneavoastră va efectua analize pentru a verifica dacă aveți această boală de sânge înainte de a începe tratamentul cu Revolade. Dacă aveți SMD și luați Revolade, sindromul mielodisplazic de care suferiți se poate agrava
➔ Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.

Examine oftalmologice

Medicul dumneavoastră vă va recomanda să fiți controlat pentru cataractă. Dacă nu efectuați controale oftalmologice de rutină medicul dumneavoastră trebuie să vă recomande examinări periodice. De asemenea, se poate verifica apariția oricăror sângerări la nivelul sau în jurul retinei (stratul de celule sensibil la lumină din partea din spate a ochiului).

Veți avea nevoie de efectuarea periodică a analizelor

Înainte de începerea tratamentului cu Revolade, medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge pentru a verifica celulele sangvine, inclusiv trombocitele. Aceste analize vor fi repetate la anumite intervale de timp în timp ce luați Revolade.

Analize ale funcției ficatului

Revolade poate determina rezultate ale analizelor de sânge care pot fi semne ale afectării ficatului - o creștere a unor enzime hepatice, în special bilirubina și alanin / aspartat transaminaza. Dacă primiți tratamente pe bază de interferon împreună cu Revolade pentru tratamentul numărului scăzut de trombocite cauzat de infecția cu hepatita C, anumite probleme hepatice se pot agrava.

Veți efectua analize de sânge pentru testarea funcției ficatului, înainte de a începe tratamentul cu Revolade și la anumite intervale în timp ce îl luați. S-ar putea să fie nevoie să întrerupeți administrarea Revolade în cazul în care cantitatea acestor substanțe crește prea mult sau dacă aveți alte semne de leziune a ficatului.

➔ **Citiți informațiile de la punctul 4 „Probleme la nivelul ficatului” dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații.**

Analize de sânge pentru numărul de trombocite

Dacă opriți tratamentul cu Revolade, este posibil ca numărul de trombocite să scadă din nou în decurs de câteva zile. Numărul de trombocite va fi supravegheat și medicul va discuta cu dumneavoastră precauțiile corespunzătoare.

Un număr foarte mare de trombocite poate crește riscul de formare a cheagurilor de sânge. Dar cheagurile de sânge pot de asemenea să se formeze și în cazul unor valori normale sau scăzute de trombocite. Medicul dumneavoastră va modifica doza de Revolade pentru a se asigura că numărul de trombocite nu crește prea mult.



Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă aveți oricare dintre aceste semne de formare a unui cheag de sânge:

- **umflare, durere sau sensibilitate la nivelul unui picior**
- **difficultăți respiratorii subite**, în special împreună cu dureri ascuțite în piept sau respirație rapidă
- dureri abdominale (de stomac), creșteri în volum ale abdomenului, scaune cu sânge

Analize pentru evaluarea măduvei osoase

La persoanele care au probleme cu măduva osoasă, medicamentele ca Revolade pot agrava problemele. Semne ale modificărilor măduvei osoase pot apărea ca rezultate anormale ale analizelor de sânge. Medicul dumneavoastră poate efectua analize pentru a verifica direct măduva osoasă în timpul tratamentului cu Revolade.

Analize pentru hemoragia digestivă

Dacă luați tratamente pe bază de interferon împreună cu Revolade veți fi monitorizat pentru apariția oricăror semne de sângerare la nivelul stomacului sau intestinelor după ce opriți tratamentul cu Revolade.

Monitorizare cardiacă

Medicul dumneavoastră poate considera necesară monitorizarea cardiacă în timpul tratamentului cu Revolade și poate lua în considerare efectuarea unei electrocardiograme (EKG).

Vârstnici (65 ani și peste)

Există date limitate privind utilizarea Revolade la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste. Trebuie avută grijă când utilizați Revolade dacă aveți vârsta de 65 ani și peste.

Copii și adolescenți

Revolade nu este recomandat copiilor cu vârsta sub 1 an cu TIP. De asemenea, nu este recomandat la persoanele cu vârsta sub 18 ani, cu număr scăzut de trombocite, cauzat de hepatita C sau anemie aplastică severă.

Revolade împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente obținute fără prescripție medicală și vitamine.

Unele medicamente uzuale interacționează cu Revolade – inclusiv medicamente eliberate cu prescripție și fără prescripție medicală și suplimentele cu minerale. Acestea includ:

- medicamente antiacide pentru tratamentul **indigestiei**, al **arsurilor în capul pieptului** sau al **ulcerului gastric** (vezi și „Când să luați Revolade” de la pct. 3)

- medicamente denumite statine, pentru a **scădea colesterolul**
- unele medicamente pentru tratamentul **infecției HIV**, cum sunt lopinavir și/sau ritonavir
- ciclosporină utilizată în contextul unui **transplant** sau al **bolilor autoimune**
- minerale precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc care pot fi găsite în **suplimentele cu vitamine și minerale** (vezi și „*Când să luați Revolade*” de la pct. 3)
- medicamente precum metotrexat și toptecan, folosite pentru tratamentul **cancerului**
- ➔ **Discutați cu medicul dumneavoastră** dacă luați oricare dintre acestea. Unele dintre ele nu se iau cu Revolade sau trebuie modificată doza sau schimbată ora la care le luați. Medicul dumneavoastră va analiza medicamentele pe care le luați și vă va sugera tratamente alternative adecvate, dacă este necesar.

De asemenea, dacă luați medicamente pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, există un risc mai mare de sângerare. Medicul dumneavoastră va discuta acest lucru cu dumneavoastră.

Dacă luați **corticosteroizi**, **danazol** și/sau **azatioprină**, se poate să fie necesar să luați o doză mai mică sau să opriți utilizarea acestora în timp ce luați Revolade.

Utilizarea Revolade împreună cu alimente și băuturi

Nu luați Revolade cu alimente sau băuturi lactate, deoarece calciul din produsele lactate afectează absorbția medicamentului. Pentru mai multe informații, vezi „*Când să luați Revolade*” de la pct. 3.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați Revolade dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care medicul vă recomandă aceasta. Efectul Revolade în timpul sarcinii nu este cunoscut.

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți gravidă**, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.
- **Utilizați o metodă contraceptivă sigură** în timp ce luați Revolade, pentru a preveni sarcina
- **Dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului** cu Revolade, spuneți medicului dumneavoastră.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Revolade. Nu se știe dacă Revolade trece în laptele matern.

➔ **Dacă alăptați** sau plănuți să alăptați, spuneți medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Revolade poate provoca amețeli și poate avea alte efecte secundare care pot afecta atenția.

➔ **Nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje** decât dacă sunteți sigur că nu sunteți afectat.

3. Cum să luați Revolade

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Nu modificați doza sau ora de administrare a Revolade decât la recomandarea medicului dumneavoastră sau farmacistului. În timpul tratamentului cu Revolade veți fi supravegheat de un medic cu experiență specializată în tratamentul bolii dumneavoastră.

Cât să luați

Pentru TIP

Adulți și copii și adolescenți (6 - 17 ani) – doza uzuală inițială la persoane cu TIP este de **două pliculețe Revolade de 25 mg** pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Asia de Sud-Est poate fi necesar să începeți tratamentul cu o **doză mai mică, de 25 mg**.

Copii (1 - 5 ani) — doza uzuală inițială la copiii cu TIP este de **un pliculeț de 25 mg** Revolade pe zi.

Pentru hepatita C

Adulți - doza uzuală inițială la adulții cu hepatită C este de **un pliculeț de 25 mg** Revolade pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Asia de Sud-Est veți începe tratamentul cu aceeași **doză de 25 mg**.

Pentru AAS

Adulți - doza uzuală inițială la adulții cu AAS este de **două pliculețe de 25 mg** Revolade pe zi. Dacă sunteți originar din Asia de Est/Sud-Est, este posibil să trebuiască să începeți administrarea cu o **doză mai mică, și anume de 25 mg**.

Pot fi necesare 1 până la 2 săptămâni până când Revolade va începe să acționeze. În funcție de răspunsul dumneavoastră la Revolade, medicul dumneavoastră poate recomanda modificarea dozei dumneavoastră zilnice.

Cum se administrează o doză din medicament

Pulberea pentru suspensie orală este disponibilă în pliculețe al căror conținut trebuie amestecat înainte de a putea administra medicamentul. După secțiunea 6 din acest prospect, găsiți **Instrucțiuni de utilizare** privind modul de amestecare și administrare a medicamentului. Dacă aveți întrebări sau nu înțelegeți Instrucțiunile de utilizare, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului.

IMPORTANT — Administrați medicamentul imediat ce ați amestecat pulberea cu apă. Dacă nu îl administrați **în maximum 30 minute** după ce l-ați amestecat, va trebui să preparați o nouă doză. Nu reutilizați seringă pentru administrare orală. Pentru pregătirea fiecărei doze de Revolade pentru suspensie orală trebuie utilizată o nouă seringă de unică folosință pentru administrare orală.

Când să luați Revolade

Asigurați-vă că –

- cu **4 ore înainte** de a lua Revolade
- și timp de **2 ore după** ce luați Revolade

nu consumați nimic din următoarele:

- **produse lactate**, precum brânză, unt, iaurt sau înghețată
- **lapte sau cocteiluri de lapte**, băuturi ce conțin lapte, iaurt sau frișcă
- **antiacide**, care sunt un tip de medicamente pentru **indigestie și arsuri la stomac**
- unele **suplimente cu minerale și vitamine**, care includ fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc

Dacă le luați, medicamentul nu se va absorbi în mod adecvat în organismul dumneavoastră.



Pentru mai multe sfaturi privind alimentele și băuturile potrivite, discutați cu medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Revolade decât trebuie

Adresați-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Dacă este posibil, arătați-le cutia sau acest prospect. Veți fi monitorizat pentru orice semne sau simptome de reacții adverse și vi se va administra imediat tratamentul adecvat.

Dacă uitați să luați Revolade

Luați următoarea doză la momentul stabilit. Nu luați mai mult de o doză de Revolade pe zi.

Dacă încetați să luați Revolade

Nu opriți tratamentul cu Revolade fără să discutați cu medicul dumneavoastră. Dacă medicul dumneavoastră vă sfătuiește să întrerupeți tratamentul, numărul de trombocite va trebui să fie apoi testat săptămânal timp de patru săptămâni. A se vedea și „**Sângerare sau învinețire după ce opriți tratamentul**” de la pct. 4.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Simptome ce necesită îngrijiri medicale: mergeți la medic

Persoanele care iau Revolade pentru TIP sau pentru valori scăzute ale plachetelor din sânge din cauza hepatitei C pot dezvolta semne de efecte adverse potențial grave. **Este important să spuneți medicului dacă prezentați aceste simptome.**

Risc crescut de formare a cheagurilor de sânge

Anumite persoane pot avea un risc crescut de formare a cheagurilor de sânge, iar medicamente precum Revolade pot agrava această problemă. Blocarea subită a unui vas de sânge de către un cheag de sânge este o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 persoane.



Solicitați imediat îngrijiri medicale dacă aveți semne și simptome de formare a unui cheag de sânge, cum sunt:

- **umflare, durere, senzație de căldură, înroșire sau sensibilitate la nivelul unui picior**
- **difficultăți respiratorii subite**, în special împreună cu dureri ascuțite în piept sau respirație rapidă
- **dureri abdominale (de stomac), creșteri în volum ale abdomenului, scaune cu sânge**

Probleme la nivelul ficatului

Revolade poate cauza modificări care se observă la analizele de sânge, iar acestea pot fi semne de afectare a ficatului. Probleme la nivelul ficatului (valori crescute ale enzimelor care apar la analizele de sânge) sunt frecvente și pot afecta până la 1 din 10 persoane. Alte probleme la nivelul ficatului sunt mai puțin frecvente și afectează până la 1 din 100 de persoane.

Dacă aveți oricare dintre aceste semne de probleme la nivelul ficatului:

- **îngălbenirea pielii sau a albului ochilor (icter)**
 - **urină neobișnuit de închisă la culoare**
- ➔ **spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

Sângerare sau învinețire după ce opriți tratamentul

În decurs de două săptămâni de la oprirea tratamentului cu Revolade, numărul de trombocite va scădea de regulă la valoarea de dinaintea începerii tratamentului cu Revolade. Numărul mai mic de trombocite vă poate crește riscul de sângerare sau învinețire. Medicul dumneavoastră va verifica numărul de trombocite timp de cel puțin 4 săptămâni după ce ați încetat tratamentul cu Revolade.

- ➔ **Spuneți medicului dumneavoastră** dacă aveți probleme cu orice sângerare sau învinețire după ce opriți administrarea Revolade.

Unele persoane pot prezenta **sângerare la nivelul sistemului digestiv** după oprirea tratamentului cu peginterferon, ribavirină și Revolade. Simptomele includ:

- scaune de culoare neagră (modificarea culorii materiilor fecale reprezintă o reacție adversă mai puțin frecventă care poate afecta până la 1 din 100 de persoane)
 - scaune cu sânge
 - vărsături cu sânge sau cu material cu aspect similar zațului de cafea
- ➔ **Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă prezentați oricare dintre aceste simptome.

Următoarele reacții adverse au fost raportate ca fiind asociate cu tratamentul cu Revolade la pacienți adulți cu TIP:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10** persoane:

- răceală
- stare de rău (greață)
- diaree
- tuse
- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare (infecție a căilor respiratorii superioare)
- durere de spate

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- valori crescute ale enzimei ficatului, alanin aminotransferază (ALT)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** copii:

- durere musculară, spasme musculare, slăbiciune musculară
- dureri la nivelul oaselor
- ciclu menstrual abundent
- durere și disconfort în gât la înghițire
- probleme oculare, inclusiv rezultate anormale la testele oculare, senzație de ochi uscați, durere oculară și vedere încețoșată
- vărsături
- gripă
- ulcerații la nivelul gurii
- pneumonie
- iritație și inflamație (umflare) a sinusurilor
- inflamație (umflare) și infecție a plămânilor, sinusurilor, nasului și gâtului
- inflamație a gingiilor
- pierderea apetitului alimentar
- senzație de înțepături sau amorțeală la nivelul mâinilor sau picioarelor, numite frecvent „cârcei”
- senzații scăzute la nivelul pielii
- somnolență
- durere la nivelul urechilor
- durere, umflare și sensibilitate la nivelul unuia dintre picioare (de obicei, al gambei), cu pielea caldă în zona afectată (semne ale unui cheag de sânge la nivelul profund al unei vene)
- umflare localizată, umplută cu sânge, cauzată de ruperea unui vas de sânge (hematom)
- bufeuri
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de gură uscată, durere la nivelul cavității bucale, sensibilitate a limbii, sângerare gingivală, ulcerații orale
- scurgeri nazale

- durere de dinți
- durere la nivelul abdomenului
- funcționare anormală a ficatului
- modificări la nivelul pielii, inclusiv transpirație excesivă, erupții pe piele cu ridicături, însoțite de mâncărimi, pete roșii, modificări ale aspectului pielii
- căderea părului
- urină cu spumă sau cu bule (semne ale proteinelor în urină)
- febră mare, senzație de căldură
- durere în piept
- stare de slăbiciune
- probleme cu somnul, depresie
- migrenă
- vedere diminuată
- senzație de învârtire (vertij)
- gaze intestinale

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- număr scăzut de hematii (anemie)
- număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- număr scăzut de globule albe
- valori scăzute ale hemoglobinei
- număr crescut de eozinofile
- număr crescut de leucocite (leucocitoză)
- valori crescute ale uric acid
- valori scăzute ale potasiului
- valori crescute ale creatininei
- valori crescute ale fosfatazei alcaline
- valori crescute ale enzimei ficatului, aspartat aminotransferază (AST)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- valori crescute ale unor proteine

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- reacție alergică
- întreruperea irigației cu sânge a anumitor părți ale inimii
- dificultăți respiratorii subite, în special atunci când sunt însoțite de dureri ascuțite în piept și/sau respirație rapidă care ar putea fi semne ale unui cheag de sânge în plămâni (vezi „**Risc crescut de formare a cheagurilor de sânge**” mai sus, la pct. 4)
- pierderea funcției unei părți a plămânului ca urmare a blocajului unei artere pulmonare
- posibilă durere, umflare și/sau înroșire în jurul unei vene, semne ale unui cheag de sânge într-o venă
- îngălbenirea pielii și/sau durere abdominală, care pot semne ale unui blocaj la nivelul tractului biliar, ale unei leziuni la nivelul ficatului din cauza inflamației (vezi „**Probleme la nivelul ficatului**” mai sus, la pct. 4)
- afectare a ficatului, cauzată de medicație
- bătăi mai rapide ale inimii, bătăi neregulate ale inimii, decolorarea în albastru a pielii, tulburări de ritm cardiac (prelungirea intervalului QT), care pot fi semne ale unei tulburări legate de inimă și vasele de sânge
- cheag de sânge
- înroșire
- încheieturi dureroase și umflate cauzate de depunerile de acid uric (gută)
- lipsa interesului, schimbări de dispoziție, plâns dificil de oprit sau care apare neașteptat
- probleme cu echilibrul, vorbirea și funcția nervilor, tremurat
- durere la nivelul pielii sau senzații anormale la nivelul pielii

- paralizie pe o parte a corpului
- migrenă cu aură
- afectare a nervilor
- dilatarea sau umflarea vaselor de sânge, ceea ce cauzează apariția durerii de cap
- probleme ale ochilor, inclusiv producție crescută de lacrimi, cristalin neclar (cataractă), sângerare la nivelul retinei, ochi uscați
- problemă cu nasul, gâtul și sinusurile, probleme de respirație în timpul somnului
- vezicule/leziuni la nivelul gurii și gâtului
- pierderea poftei de mâncare
- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv scaune frecvente, toxiinfecție alimentară, sânge în scaun, vărsături cu sânge
- sângerare rectală, modificarea culorii scaunului, balonare abdominală, constipație
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de uscăciune sau durere la nivelul gurii, durere la nivelul limbii, sângerare gingivală, disconfort la nivelul gurii
- arsuri solare
- senzație de căldură, stare de neliniște
- înroșire sau umflare în jurul unei răni
- sângerare în jurul unui cateter (dacă există) la nivelul pielii
- senzație de corp străin
- probleme cu rinichii, inclusiv inflamația rinichilor, urinare excesivă în timpul nopții, insuficiență renală, celule albe în sânge
- transpirații reci
- stare generală de rău
- infecție la nivelul pielii
- modificări la nivelul pielii, inclusiv decolorarea pielii, descumare, înroșire, mâncărime și transpirație
- slăbiciune musculară
- cancer al rectului și colonului

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- modificări ale formei hematiilor
- prezența unui număr crescut de celule albe în sânge, ceea ce poate indica anumite boli
- număr crescut de trombocite
- valori scăzute ale calciului
- număr scăzut de hematii (anemie), cauzat de distrugerea excesivă a globulelor roșii (anemie hemolitică)
- număr crescut de mielocite
- număr crescut de neutrofile mai puțin mature
- valori crescute ale ureei în sânge
- valori crescute ale proteinelor în urină
- valori crescute ale albuminei plasmatică
- valori crescute ale proteinelor totale
- valori scăzute ale albuminei plasmatică
- valoare crescută a pH-ului din urină
- valoare crescută a hemoglobinei

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade la copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu PTI:

Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **mai mult de 1 din 10 copii:**

- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare, răceală (infecție a căilor respiratorii superioare)

- diaree
- durere abdominală
- tuse
- febră mare
- stare de rău (greață)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** copii:

- dificultate de a dormi (insomnie)
- durere de dinți
- durere la nivelul nasului și gâtului
- mâncărimi la nivelul nasului, scurgeri nazale sau nas înfundat
- durere în gât, scurgeri nazale, congestive nazală și strănut
- probleme la nivelul gurii, inclusiv senzație de uscăciune și durere la nivelul gurii, sensibilitatea limbii, sângerare gingivală, ulcerații orale.

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade în asociere cu peginterferon și ribavirin la pacienții cu VHC:

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- durere de cap
- pierderea poftei de mâncare
- tuse
- stare de rău (greață), diaree
- durere musculară, slăbiciune musculară
- mâncărime
- senzație de oboseală
- febră mare
- căderea anormală a părului
- stare de slăbiciune
- boală asemănătoare gripei
- umflare la nivelul mâinilor și picioarelor
- frisoane

Reacții adverse foarte frecvente care pot apărea la analizele de sânge:

- scăderea numărului de hematii (anemie)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 10** persoane:

- infecție a aparatului urinar
- inflamația căilor nazale, a gâtului și gurii, simptome similar celor gripale, uscăciune a gurii, durere sau inflamație a gurii, durere de dinți
- scădere în greutate
- tulburări ale somnului, somnolență anormală, depresie, anxietate
- amețeli, probleme de atenție și memorie, modificări ale dispoziției
- funcție diminuată a creierului, ca urmare a afectării ficatului
- furnicături sau amorțeli la nivelul mâinilor și picioarelor
- febră, durere de cap
- probleme ale ochilor, inclusiv cristalin neclar (cataractă), ochi uscați, depozite mici și galbene la nivelul retinei, îngălbenirea albului ochilor
- sângerare a retinei
- senzație de învârtire (vertij)
- bătăi rapide sau neregulate ale inimii (palpitații), scurtarea respirației
- tuse cu flegmă, scurgeri nazale, gripă, ulcerații ale gurii, durere și disconfort în gât la înghițire

- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv vărsături, durere de stomac, indigestie, constipație, umflare a stomacului, tulburări ale gustului, hemoroizi, durere/disconfort la nivelul stomacului, vase de sânge umflate și sângerare în gât (esofag)
- durere de dinți
- probleme ale ficatului, tumoră a ficatului, îngălbenirea albului ochilor sau îngălbenirea pielii (icter), afectare la nivelul ficatului din cauza medicației (vezi „*Probleme la nivelul ficatului*” mai sus, la pct. 4)
- modificări ale pielii, inclusiv erupții trecătoare pe piele, piele uscată, eczema, înroșirea pielii, mâncărime, transpirație excesivă, excrescențe neobișnuite pe piele, căderea părului
- dureri articulare, durere de spate, durere la nivelul oaselor, durere la nivelul extremităților (brațelor, picioarelor, mâinilor sau labelor picioarelor), spasme musculare
- iritabilitate, stare generală de rău, reacție la nivelul pielii, cum sunt înroșire sau umflare și durere la locul administrării injecției, durere și disconfort în piept, acumulare de lichid în organism sau la extremități, ceea ce duce la umflare
- infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului și căilor respiratorii superioare (infecții ale căilor respiratorii superioare), inflamația mucoasei bronhiilor
- depresie, anxietate, probleme cu somnul, nervozitate

Reacții adverse frecvente care se pot observa în analizele de sânge:

- cantitate crescută de zahăr în sânge (glucoză)
- număr scăzut de globule albe
- număr scăzut de neutrofile
- valori scăzute ale albuminei din sânge
- nivel scăzut al hemoglobinei
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- modificări ale valorilor enzimelor care controlează coagularea sângelui

Reacții adverse mai puțin frecvente

Acestea pot afecta **până la 1 din 100** persoane:

- durere la urinare
- tulburări ale ritmului inimii (prelungirea intervalului QT)
- gastroenterită, durere în gât
- vezicule/leziuni la nivelul gurii, inflamația stomacului
- modificări la nivelul pielii, inclusiv modificare a culorii, descuamare, înroșire, mâncărime, leziuni și transpirație în timpul nopții
- cheaguri de sânge într-o venă a ficatului (afectare posibilă a ficatului și/sau sistemului digestiv)
- coagularea anormală a sângelui la nivelul vaselor mici, însoțită de insuficiență a rinichilor
- erupții trecătoare pe piele, învinetire la locul de injectare, disconfort la nivelul pieptului
- număr scăzut al hematiilor (anemie) cauzat de distrugerea excesivă a hematiilor (anemie hemolitică)
- confuzie, agitație
- insuficiență la nivelul ficatului

Următoarele reacții adverse au fost raportate a fi asociate cu tratamentul cu Revolade la pacienții cu anemie aplastică severă (AAS):

Dacă aceste reacții adverse devin severe, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane.

- tuse
- durere de cap
- durere la nivelul gurii și gâtului
- diaree
- stare de rău (greață)

- durere la nivelul articulațiilor (artralgie)
- durere la nivelul extremităților (brațe, picioare, mâini și labele picioarelor)
- amețeală
- stare de oboseală
- febră
- frisoane
- mâncărime la nivelul ochilor
- vezicule în interiorul gurii
- durere abdominală
- spasme musculare

Reacții adverse foarte frecvente care se pot observa în analizele de sânge

- modificări anormale la nivelul celulelor din măduva osoasă
- valori crescute ale enzimei ficatului, aspartataminotransferază (AST)

Reacții adverse frecvente

Acestea pot afecta până la 1 din 10 persoane.

- anxietate
- depresie
- senzație de frig
- stare generală proastă
- probleme oculare, inclusiv probleme de vedere, vedere încețoșată și neclară, cristalin tulbure la nivelul ochiului (cataractă), puncte sau sedimente la nivelul ochiului (flocoane vitroase), ochi uscat, mâncărime la nivelul ochiului, îngălbenirea albului ochiului sau pielii
- sângerări nazale
- probleme ale sistemului digestiv, inclusiv dificultate la înghițire, durere la nivelul gurii, limbă umflată, vărsături, pierdere a poftei de mâncare, durere/discomfort stomacal, stomac umflat, flatulență digestivă/gaze, constipație, tulburare de motilitate intestinală care poate cauza apariția constipației, balonare, diaree și/sau simptomele menționate mai sus, modificare a culorii scaunului
- leșin
- probleme ale pielii, inclusiv: pete mici, roșii sau purpurii, cauzate de sângerarea la nivelul pielii (peteșii), erupții trecătoare pe piele, mâncărime, urticarie, leziuni pe piele
- sângerare la nivelul gingiilor
- durere de spată
- dureri musculare
- durere la nivelul oaselor
- slăbiciune (astenie)
- umflare a țesuturilor, de obicei, la nivelul membrelor inferioare, din cauza acumulării de lichide
- urină de culoare anormală
- întrerupere a alimentării sanguine la nivelul splinei (infarct splenic)
- scurgeri nazale

Reacții adverse frecvente care se pot observa în analizele de sânge

- valori crescute ale enzimelor, cauzate de deteriorarea mușchilor (creatin fosfokinază)
- acumulare de fier în organism (supraîncărcare ferică)
- scădere a nivelului de zahăr din sânge (hipoglicemie)
- valori crescute ale bilirubinei din sânge (o substanță produsă de ficat)
- număr scăzut de celule albe din sânge

Reacții adverse cu frecvență necunoscută

Frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- decolorarea pielii
- închiderea la culoare a pielii
- afectare a ficatului cauzată de medicație

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Revolade

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic, după EXP.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu deschideți pliculețele decât atunci când sunteți gata să le administrați. După amestecare, Revolade suspensie orală trebuie administrat imediat, dar poate fi păstrat, la temperatura camerei, timp de maximum 30 minute.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Revolade

25 mg pulbere pentru suspensie orală

Substanța activă din Revolade este eltrombopag. Fiecare pliculeț conține pulbere pentru reconstituire care asigură eltrombopag olamină 32 mg, echivalentul a 25 mg eltrombopag acid liber.

Celelalte componente sunt: manitol, sucraloză și gumă de xanthan.

Cum arată Revolade și conținutul ambalajului

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală este disponibil în kit-uri care conțin 30 pliculețe; fiecare pliculeț conține o pulbere de culoare roșu-maronie până la galben. Fiecare ambalaj conține 30 pliculețe, un flacon reutilizabil de amestecare de 40 ml, cu capac și dop, și 30 seringi de unică folosință pentru administrare orală.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

Revolade 25 mg pulbere pentru suspensie orală

(eltrombopag)

Citiți și respectați instrucțiunile de mai jos pentru a prepara o doză de Revolade și pentru a o administra pacientului. Dacă aveți orice întrebări sau dacă deteriorați sau pierdeți orice componentă a kit-ului, adresați-vă medicului dumneavoastră, asistentei sau farmacistului pentru recomandări.

Înainte de a începe

Citiți mai întâi mesajele

- Revolade pulbere trebuie amestecat numai cu **apă** la temperatura camerei.



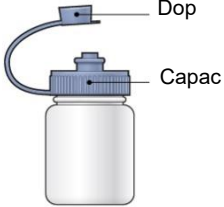
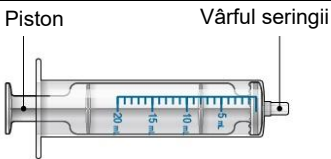
Administrați medicamentul pacientului imediat după ce ați amestecat pulberea cu apă. Dacă nu administrați medicamentul **în maximum 30 minute** de la amestecare, va trebui să amestecați o doză nouă.

Aruncați amestecul neutilizat la deșeurile menajere; **nu îl aruncați în sistemul de canalizare**.

- Încercați să nu lăsați medicamentul să intre în contact cu pielea dumneavoastră. Dacă se întâmplă acest lucru, spălați imediat zona cu apă și săpun. Dacă aveți o reacție pe piele sau dacă aveți orice întrebări, contactați medicul.
- Dacă vărsați orice pulbere sau lichid, curățați cu o cârpă umedă (vezi pasul 14 din instrucțiuni).
- **Nu lăsați** copiii să se joace cu flaconul, dopul, capacul sau seringile — există riscul să se înecă dacă le introduc în gură.

Ce vă este necesar

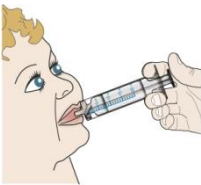
Fiecare kit Revolade pulbere pentru suspensie orală conține:

30 pliculețe cu pulbere	
1 flacon reutilizabil pentru amestecare, cu capac și dop (notă — flaconul pentru amestecare se poate păta)	
30 seringi de unică folosință pentru administrare orală	

Pentru a prepara și administra o doză de Revolade, aveți nevoie de:

- numărul corect de pliculețe pe care vi l-a prescris medicul dumneavoastră (incluse în kit)
- 1 flacon reutilizabil pentru amestecare, cu capac și dop (inclus în kit)
- 1 seringă de unică folosință pentru administrare orală (inclusă în kit)
- 1 pahar sau cană curate, umplute cu apă potabilă (nu este inclus)
- foarfecă pentru a tăia pliculețul (nu este inclusă)

Asigurați-vă că flaconul, dopul și capacul sunt uscate înainte de a le utiliza. Pentru a prepara doza	
1. Asigurați-vă că flaconul de amestecare nu are capacul pus.	
2. Umpleți seringă cu 20 ml de apă potabilă din pahar sau cană. Pentru pregătirea fiecărei doze de Revolade pentru suspensie orală trebuie utilizată o seringă nouă pentru administrare orală. • Începeți cu pistonul împins complet în seringă. • Introduceți vârful seringii complet în apă. • Trageți pistonul până la marcajul de 20 ml de pe seringă.	
3. Turnați apa în flaconul deschis pentru amestecare • Împingeți lent și complet pistonul în seringă.	
4. Luați din kit numai numărul prescris de pliculețe pentru o doză. • Doză de 12,5 mg — 1 pliculeț (Vezi Pasul 9 pentru instrucțiuni privind administrarea unei doze de 12,5 mg utilizând un pliculeț de 25 mg.) • Doză de 25 mg — 1 pliculeț • Doză de 50 mg — 2 pliculețe • Doză de 75 mg — 3 pliculețe	
5. Adăugați pulberea din numărul prescris de pliculețe în falcon. • Bateți ușor fiecare pliculeț pentru a vă asigura că conținutul acestora se lasă la bază. • Tăiați cu foarfeca partea de sus a fiecărui pliculeț. • Goliți întreg conținutul fiecărui pliculeț în flaconul de amestecare. • Asigurați-vă că nu vărsați pulbere în afara flaconului.	
6. Înșurubați capacul pe flacon. Dopul trebuie să fie apăsat ferm pe capac, astfel încât să fie închis.	
7. Agitați ușor și lent flaconul înainte și înapoi timp de minimum 20 secunde pentru a amesteca apa cu pulberea. • Nu agitați tare flaconul — ar putea duce la apariția spumei.	
Pentru a administra pacientului o doză	
8. Asigurați-vă că pistonul este împins complet în seringă. • Scoateți capacul flaconului. • Introduceți vârful seringii în orificiul din capacul flaconului.	

9. Umpleți siringa cu medicament. • Întoarceți flaconul cu susul în jos împreună cu siringa. • Trageți pistonul: ○ până la gradația de 10 ml de pe siringă pentru o doză de numai 12,5 mg. SAU ○ până când tot medicamentul este în siringă (pentru o doză de 25 mg, 50 mg sau 75 mg). • Medicamentul are o culoare maroniu închis. • Scoateți siringa din flacon.	
10. Administrați pacientului medicamentul. Administrați medicamentul imediat după ce ați amestecat doza. • Puneți vârful seringii în interiorul gurii pacientului, în dreptul obrazului. • Împingeți lent și complet pistonul astfel încât medicamentul să intre în gura pacientului. Lăsați pacientului timp să înghită.	
IMPORTANT dacă administrați o doză de 25 mg, 50 mg sau 75 mg: Ați administrat pacientului doza de medicament aproape integral. Totuși, a mai rămas o cantitate mică în flacon chiar dacă nu o puteți vedea. Acum trebuie să parcurgeți pașii 11 - 13 pentru a vă asigura că administrați pacientului doza completă de medicament.	
11. Umpleți siringa din nou, de această dată cu 10 ml de apă potabilă. • Începeți cu pistonul împins complet în siringă. • Introduceți vârful seringii complet în apă. • Trageți pistonul până la marcajul de 10 ml de pe siringă.	
12. Turnați apa în flaconul pentru amestecare. • Introduceți vârful seringii în orificiul de pe capacul flaconului pentru amestecare. • Împingeți lent și complet pistonul în siringa pentru administrare orală. • Împingeți ferm dopul pe capacul de pe flacon.	
13. Repetați pașii 7 - 10 – agitați ușor pentru amesteca cantitatea rămasă din medicament, apoi administrați pacientului restul de lichid.	
IMPORTANT dacă administrați o doză de 12,5 g: Nu utilizați amestecul rămas în flaconul pentru amestecare pentru a obține o altă doză. Discutați cu farmacistul despre cum trebuie aruncat amestecul rămas.	

Pentru a curăța
14. Dacă ați vărsat pulbere sau medicament amestecat, curățați cu o cârpă umedă, de unică folosință. Puteți purta mănuși de unică folosință pentru a nu vă păta pielea. • Aruncați la deșeuri menajere cârpa și mănușile utilizate pentru a șterge substanța vărsată.
15. Curățați accesoriile cu care ați amestecat. • Aruncați seringă pentru administrare orală care a fost utilizată. Pentru pregătirea fiecărei doze de Revolade pentru suspensie orală trebuie utilizată o seringă nouă pentru administrare orală. • Clătiți flaconul și capacul sub apă de la robinet. (Flaconul se poate păta din cauza medicamentului. Acesta este un lucru normal.) • Lăsați toate obiectele să se usuce la aer. • Spălați-vă pe mâini cu apă și săpun. După ce ați utilizat cele 30 de pliculețe din kit, aruncați flaconul. Începeți întotdeauna cu un kit complet nou pentru fiecare 30 de pliculețe.

Nu lăsați Revolade pulbere pentru suspensie orală, inclusiv kitul-ul de dozare, și medicamentele la îndemâna copiilor.