

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter
Revolade 25 mg filmdragerade tabletter
Revolade 50 mg filmdragerade tabletter
Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 12,5 mg eltrombopag.

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett (cirka 7,9 mm i diameter) stansad med "GS MZ1" och "12,5" på en sida.

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

Vit, rund, bikonvex, filmdragerad tablett (cirka 10,3 mm i diameter) stansad med "GS NX3" och "25" på en sida.

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

Brun, rund, bikonvex, filmdragerad tablett (cirka 10,3 mm i diameter) stansad med "GS UFU" och "50" på en sida.

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

Rosa, rund, bikonvex, filmdragerad tablett (cirka 10,3 mm i diameter) stansad med "GS FFS" och "75" på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Revolade är avsett för behandling av vuxna patienter med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Revolade är avsett för behandling av pediatrika patienter från 1 års ålder med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) med duration 6 månader eller längre från diagnos och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Revolade är avsett för vuxna patienter med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion för behandling av trombocytopeni, i fall där låga trombocytnivåer är den huvudsakliga faktorn som förhindrar initieringen eller begränsar möjligheten att bibehålla optimal interferon-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Revolade är avsett för vuxna patienter med förvärvad svår aplastisk anemi (SAA) som antingen är refraktära mot tidigare immunsuppressiv behandling eller tungt förbehandlade och för vilka för hematopoetisk stamcellstransplantation är olämpligt (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Eltrombopagbehandlingen bör initieras och fortgå under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar eller behandling av kronisk hepatit C och dess komplikationer.

Dosering

Dosen av eltrombopag ska anpassas individuellt baserat på patientens trombocytantal. Behandlingsmålet med eltrombopag ska inte vara att normalisera antalet trombocyter.

Pulver till oral suspension kan leda till högre eltrombopagexponering än tabletter (se avsnitt 5.2). När man går över från tabletter till pulver för oral suspension ska trombocytantalet kontrolleras varje vecka i 2 veckor.

Immunologisk (primär) trombocytopeni

Den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att uppnå och bibehålla antalet trombocyter till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ ska användas. Dosjusteringar är baserade på svaret i trombocytantal. Eltrombopag får inte användas för att normalisera antalet trombocyter. I kliniska studier ökade antalet trombocyter generellt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling med eltrombopag och minskade inom 1 till 2 veckor efter avslutad behandling.

Vuxna samt pediatrik population i ålder 6 till 17 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatiskt ursprung, bör behandlingen med eltrombopag inledas med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population i ålder 1–5 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 25 mg en gång dagligen.

Övervakning och dosjustering

Efter att behandling med eltrombopag inletts ska dosen justeras så att ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ erhålls och bibehålls, för att minska blödningsrisken. En daglig dos på 75 mg får inte överskridas.

Hematologiska prover och leverprover bör kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i tabell 1. Under behandlingen med eltrombopag ska fullständigt blodstatus, inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk, bedömas varje vecka tills ett stabilt trombocytantal ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i minst 4 veckor) har uppnåtts. Fullständig blodstatus med trombocytantal och perifert blodutstryk bör utföras varje månad därefter.

Tabell 1 Dosjusteringar av eltrombopag hos ITP-patienter

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
$< 50\,000/\mu\text{l}$ efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 75 mg/dag*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag och/eller samtidig ITP-behandling för att bibehålla ett trombocytantal som förhindrar eller minskar blödning.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor så att effekterna kan bedömas av denna och eventuella följande dosjusteringar*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Upphör med eltrombopag. Öka frekvensen för trombocytövervakningen till två gånger i veckan. När trombocytantalet är $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ inleds terapin igen med en daglig dos minskad med 25 mg.
* ♦	För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång varannan dag ökas dosen till 25 mg en gång dagligen. För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen bör man överväga att dosera antingen 12,5 mg en gång dagligen eller 25 mg en gång varannan dag.

Eltrombopag kan administreras som tillägg till andra ITP-läkemedel. Doseringen för samtidiga ITP-läkemedel bör ändras beroende på vad som är medicinskt lämpligt så att för kraftiga ökningar av trombocytantalet undviks under behandlingen med eltrombopag.

Det är nödvändigt att vänta i minst 2 veckor och observera effekten av en dosjustering på patientens trombocytsvar innan en ytterligare dosjustering övervägs.

Standarddosjusteringen av eltrombopag, antingen minskning eller ökning, bör vara 25 mg en gång dagligen.

Utsättning

Behandlingen med eltrombopag ska sättas ut om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydelsefulla blödningar efter 4 veckors eltrombopagbehandling med 75 mg en gång dagligen.

Patienten ska regelbundet utvärderas kliniskt och fortsättning av behandlingen ska beslutas på individuell basis av den behandlande läkaren. För icke-splenektomerade patienter ska detta innefatta utvärdering avseende splenektomi. Trombocytopeni kan återkomma vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C (HCV) -associerad trombocytopeni

När eltrombopag ges i kombination med antivirala läkemedel hänvisas till den fullständiga produktresumén för respektive samtidigt givet läkemedel för utförliga uppgifter om relevant säkerhetsinformation eller kontraindikationer.

I kliniska studier började antalet trombocyter generellt öka inom 1 vecka efter påbörjad behandling med eltrombopag. Målet med behandlingen med eltrombopag bör vara att uppnå den miniminivå för antalet trombocyter som behövs för att inleda antiviral terapi, i enlighet med rekommendationer i klinisk praxis. Under antiviral terapi bör syftet med behandlingen vara att hålla trombocytantalet på en nivå som förhindrar risken för blödningskomplikationer vanligen runt 50 000-75 000/ μ l. Trombocytantal >75 000/ μ l bör undvikas. Den lägsta dosen av eltrombopag som behövs för att uppnå målen bör användas. Dosjusteringar baseras på svaret i trombocytantal.

Initial dosering

Behandlingen bör initieras med eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering är nödvändig hos HCV-patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Övervakning och dosjustering

Dosen eltrombopag ska justeras stegvis med 25 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå det trombocytantal som krävs för att initiera antiviral terapi. Trombocytantalet bör övervakas varje vecka innan antiviral terapi påbörjas. Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosjusteringar av eltrombopag bör därför undvikas (se tabell 2).

Under antiviral terapi ska eltrombopagdosen justeras enligt behov för att undvika dosreduktion av peginterferon på grund av minskat antal trombocyter vilket kan öka risken för blödningar (se tabell 2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under antiviral terapi tills ett stabilt trombocytantal uppnås, vanligen runt 50 000-75 000/ μ l. Fullständig blodstatus inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk bör erhållas varje månad därefter. Dosreduktion på den dagliga dosen med 25 mg bör övervägas om trombocytantalet överskrider det önskade målantalet. Det är rekommenderat att vänta 2 veckor med att bedöma effekterna av detta och eventuella fortsatta dosjusteringar.

En dos på 100 mg eltrombopag en gång dagligen får inte överskridas.

Tabell 2 Dosjusteringar av eltrombopag till HCV-patienter under antiviral terapi

Antal trombocyter	Dosjustering eller svar
<50 000/ μ l efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 100 mg/dag.
$\geq$ 50 000/ μ l till $\leq$ 100 000/ μ l	Använd den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att undvika dosreduktion av peginterferon.
>100 000/ μ l till $\leq$ 150 000/ μ l	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar*.
>150 000/ μ l	Avbryt behandlingen med eltrombopag, öka frekvensen av trombocytövervakningen till 2 gånger/vecka. När trombocytantalet är $\leq$ 100 000/ μ l, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 25 mg*.
* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen, bör man överväga att återuppta behandlingen med 25 mg varannan dag. ♦ Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosreduktioner av eltrombopag bör därför undvikas.	

Utsättning

Om inte önskade trombocytnivåer har uppnåtts efter 2 veckors behandling med 100 mg eltrombopag, bör eltrombopag sättas ut.

Eltrombopagbehandlingen bör avslutas när den antivirala terapin avbryts om inte annat kan motiveras. Överdrivet svar i trombocytantal, eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning.

Svår aplastisk anemi

Initial dosering

Eltrombopag ska initieras med en dos på 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst ska eltrombopag initieras med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Behandlingen ska inte påbörjas när patienten har befintliga cytogenetiska abnormiteter i kromosom 7.

Övervakning och dosjustering

Hematologiskt svar kräver dositering, i allmänhet upp till 150 mg, vilket kan ta upp till 16 veckor efter påbörjad eltrombopagbehandling (se avsnitt 5.1). Eltrombopagdosen ska justeras stegvis med 50 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå målet om ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. För patienter som tar 25 mg en gång dagligen ska dosen ökas till 50 mg en gång dagligen innan dosen ökas stegvis med 50 mg. En dos på 150 mg dagligen får inte överskridas. Hematologiska prover och leverprover ska kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ska ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i tabell 3.

Tabell 3 Dosjusteringar av eltrombopag hos patienter med svår aplastisk anemi

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
<50 000/ μl efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 50 mg till högst 150 mg/dag. För patienter som tar 25 mg en gång dagligen ska dosen ökas till 50 mg en gång dagligen innan dosen ökas stegvis med 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag för att bibehålla trombocytantalet.
>150 000/ μl till $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 50 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar.
>250 000/ μl	Avbryt behandlingen med eltrombopag under åtminstone en vecka. När trombocytantalet är $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 50 mg.

Gradvis nedtrappning av dosen vid trilinejär (vita blodkroppar, röda blodkroppar, trombocyter) respons

För patienter som uppnår trilinejär respons, inklusive transfusionsoberoende, som varar åtminstone 8 veckor kan eltrombopagdosen minskas med 50 %.

Om antalet förblir stabilt efter 8 veckor med reducerad dos, ska eltrombopag sättas ut och blodstatus övervakas. Om trombocytantalet sjunker till $<30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin sjunker till $<9\text{ g/dl}$ eller absolut neutrofilantal (ANC) till $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, kan eltrombopag återinsättas med tidigare effektiv dos.

Utsättning

Behandlingen ska sättas ut om inget hematologiskt svar har inträffat efter 16 veckors behandling med eltrombopag. Om nya cytogenetiska abnormiteter upptäcks, ska det utvärderas om fortsatt eltrombopagbehandling är lämplig (se avsnitt 4.4 och 4.8). Överdrivet svar i trombocytantal (enligt beskrivningen i tabell 3), eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning av eltrombopag (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och under noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinalys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eltrombopag bör inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.4).

Om användning av eltrombopag anses nödvändig hos patienter med ITP och som har nedsatt leverfunktion, ska startdosen vara 25 mg en gång dagligen. Efter påbörjad eltrombopagbehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 3 veckor observeras innan dosen höjs.

Ingen dosjustering krävs för trombocytopena patienter med kronisk HCV och lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≤ 6). Hos patienter med kronisk HCV och patienter med SAA och nedsatt leverfunktion bör eltrombopagbehandlingen initieras med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Efter initiering av eltrombopag till patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 2 veckor observeras innan dosen höjs.

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive leverdekomensation och tromboemboliska händelser (TEEs), hos trombocytopena patienter med avancerad kronisk leversjukdom som behandlas med eltrombopag antingen som förberedelse inför invasiva procedurer eller HCV-patienter som genomgår antiviral behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av eltrombopag till patienter med ITP i åldrarna 65 år och äldre och ingen klinisk erfarenhet till patienter med ITP över 85 år. I de kliniska studierna av eltrombopag iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet för eltrombopag mellan patienter som var minst 65 år gamla och yngre patienter. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade data på användningen av eltrombopag till patienter med HCV och SAA över 75 år. Försiktighet bör iaktas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Öst-/sydostasiatiska patienter

För vuxna och pediatrika patienter med öst-/sydostasiatiskt ursprung, inklusive de med nedsatt leverfunktion, bör eltrombopagbehandlingen inledas med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Övervakning av patientens trombocytantal ska fortsätta och standardkriterierna för ytterligare dosmodifiering följas.

Pediatrik population

Revolade rekommenderas inte till barn under 1 års ålder med ITP på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

Säkerhet och effekt för eltrombopag har inte fastställts hos barn och ungdomar (<18 år) med kronisk HCV-relaterad trombocytopeni. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för eltrombopag har inte fastställts hos barn och ungdomar (<18 år) med SAA. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter intag av produkter som innehåller polyvalenta katjoner (t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen eller zink), såsom antacida, mejeriprodukter (eller andra livsmedel som innehåller kalcium) eller mineraltillskott (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot eltrombopag eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive livshotande leverdekomensation och tromboemboliska händelser, hos trombocytopena HCV-patienter med avancerad kronisk leversjukdom, vilken definieras av låga albuminnivåer ≤ 35 g/l eller model for end stage liver disease (MELD) poäng ≥ 10 , när de behandlas med eltrombopag i kombination med interferonbaserad terapi. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår bibehållen virologisk respons (SVR) jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinje-albumin ≤ 35 g/l) jämfört med gruppen totalt. Hos dessa patienter bör behandling med eltrombopag endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av avancerad HCV, och endast när risken för trombocytopeni eller utebliven antiviral terapi nödvändiggör behandlingen. Om behandlingen anses kliniskt indicerad, krävs noggrann övervakning av dessa patienter.

Kombination med direktverkande antivirala medel

Säkerhet och effekt har inte fastställts i kombination med direktverkande antivirala medel som godkänts för behandling av kronisk hepatit C-infektion.

Risk för levertoxicitet

Administrering av eltrombopag kan orsaka onormal leverfunktion och svår levertoxicitet, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin i serum ska bestämmas innan eltrombopagbehandlingen inleds, varannan vecka under dosjusteringsfasen och varje månad efter att en stabil dos fastställts. Eltrombopag hämmar UGT1A1 och OATP1B1, vilket kan leda till indirekt hyperbilirubinemi. Vid förhöjt bilirubinvärde ska fraktionering utföras. Onormala levervärden i serum ska kontrolleras med upprepade prover inom 3 till 5 dagar. Om de onormala värdena bekräftas ska de övervakas med fortsatta leverprover tills de försvinner, stabiliseras eller återgår till baslinjenivåerna. Eltrombopag ska sättas ut om ALAT-nivåerna ökar (≥ 3 gånger den övre gränsen för normalt [$\times$ ULN] hos patienter med normal leverfunktion, eller ≥ 3 gånger baslinjenivån eller >5 gånger ULN (det lägsta värdet ska väljas som gräns) hos patienter med förhöjning i transaminaser före behandling) och är:

- progressiva eller
- ihållande under ≥ 4 veckor eller
- åtföljs av ökat direkt bilirubin eller
- åtföljs av kliniska symtom på leverskada eller bevis på hepatisk dekomensation.

Försiktighet ska iakttas när eltrombopag administreras till patienter med leversjukdom. Hos ITP- och SAA-patienter ska en lägre startdos eltrombopag användas och noggrann övervakning ska utföras vid administrering till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverdekompensation (vid användning med interferon)

Leverdekompensation hos patienter med kronisk hepatit C: Övervakning krävs hos patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen.

Patienter med kronisk HCV med levercirros kan löpa risk för leverdekompensation vid behandling med alfa-interferon. I tvåkontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, inträffade leverdekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopagarmen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekompensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår SVR jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinjealbumin ≤ 5 g/l) jämfört med gruppen totalt. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noggrant övervakas för tecken och symtom på leverdekompensation. Se respektive produktresumé för interferon gällande utsättningskriterier. Eltrombopag bör avslutas om den antivirala behandlingen avbryts på grund av leverdekompensation.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV som fick interferon-baserad terapi (n=1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogruppen TEEs. Rapporterade trombotiska/tromboemboliska komplikationer inkluderade både venösa och arteriella händelser. Majoriteten av TEE var inte allvarliga och återställda vid slutet av studien. Trombos i vena portae var den vanligaste tromboemboliska händelsen i båda behandlingsgrupperna (2 % för patienter behandlade med eltrombopag jämfört med <1 % för placebo). Inget specifikt tidsmässigt samband mellan behandlingens början och de tromboemboliska händelserna observerades. Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter. Eltrombopag bör endast ges till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna jämfört med riskerna. Patienterna bör övervakas noggrant för tecken och symtom på TEE.

Risken för tromboemboliska händelser har befunnits vara förhöjd hos patienter med kronisk leversjukdom som behandlats med 75 mg eltrombopag en gång dagligen i 2 veckor som förberedelse för invasiva åtgärder. Sex av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser (alla i vena portae-systemet) och två av 145 patienter (1 %) i placebogruppen fick tromboemboliska händelser (en i vena portae-systemet och en myokardinfarkt). Hos fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag inträffade den trombotiska komplikationen vid trombocytnivåer $>200\,000/\mu\text{l}$ och inom 30 dagar efter sista dosen eltrombopag. Eltrombopag är inte indicerat för behandling av trombocytopeni hos patienter med kronisk leversjukdom som förberedelse inför invasiva ingrepp.

I kliniska studier med eltrombopag vid ITP observerades tromboemboliska händelser vid låga och normala trombocytantal. Försiktighet bör iaktas när eltrombopag ges till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inklusive men ej begränsat till, nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långa perioder av orörlighet, maligniteter, preventivmedel och hormonbehandling, kirurgi/trauma, fetma och rökning. Trombocytantalet ska övervakas noggrant och en reduktion av dosen eller avbrytande av eltrombopagbehandling bör tas i beaktande om trombocytantalet överskrider målnivåerna (se avsnitt 4.2). Nyttarisk-balansen ska övervägas hos patienter med risk för TEE av någon etiologi.

Inget fall av TEE identifierades under en klinisk studie vid refraktär SAA, men risken för dessa händelser kan inte uteslutas i denna patientpopulation på grund av det begränsade antalet exponerade

patienter. Eftersom den högsta tillåtna dosen är indicerad för patienter med SAA (150 mg/dag) och på grund av reaktionens art, kan TEE förväntas i denna patientpopulation.

Eltrombopag bör inte användas till ITP-patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5), såvida inte den förväntade nyttan överväger risken för trombos i vena portae. När behandlingen anses lämplig till patienter med nedsatt leverfunktion ska försiktighet iakttas vid administrering av eltrombopag (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning efter utsättning av eltrombopag

Det är sannolikt att trombocytopenin återkommer hos ITP-patienter när behandlingen med eltrombopag sätts ut. Efter utsättning av eltrombopag återgår trombocytantalet till baslinjenivåer inom 2 veckor hos majoriteten av patienter, vilket ökar blödningsrisken och kan i vissa fall leda till blödning. Denna risk ökar om eltrombopagbehandlingen sätts ut när antikoagulans eller trombocyttaggregationshämmande medel används. Om behandlingen med eltrombopag sätts ut, rekommenderas att ITP-behandling påbörjas igen enligt aktuella behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinsk behandling kan innebära utsättning av antikoagulans- och/eller trombocyttaggregationshämmande terapi, reversering av antikoagulation eller trombocytstöd. Trombocytantalet måste övervakas varje vecka i 4 veckor efter att eltrombopag satts ut.

I kliniska studier vid HCV, har en högre förekomst av gastrointestinal blödning, inklusive allvarliga och dödliga fall rapporterats efter utsättande av peginterferon, ribavirin, och eltrombopag. Efter avslutad behandling, bör patienter övervakas för eventuella tecken eller symtom på gastrointestinal blödning.

Bildande av retikulin i benmärg och risk för benmärgsfibros

Eltrombopag kan öka risken för utveckling eller progression av retikulinfibrer i benmärgen. Relevansen av detta fynd har, liksom för andra trombopoetinreceptoragonister (TPO-R), ännu inte fastställts.

Innan behandling med eltrombopag inleds ska perifert blodutstryk undersökas noga så att en baslinjenivå fastställs för cellulära morfologiska abnormiteter. Efter identifiering av en stabil eltrombopagdos ska fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar utföras varje månad. Om omogna eller dysplastiska celler iakttas ska perifera blodutstryk undersökas med avseende på nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter (t.ex. droppformade och kärnförsedda blodkroppar, omogna vita blodkroppar) eller cytopeni(er). Om patienten utvecklar nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter eller cytopeni(er) ska behandlingen med eltrombopag sättas ut och en benmärgsbiopsi inkluderande färgning för fibros övervägas.

Progression av existerande myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Det finns en teoretisk risk för att TPO-R-agonister kan stimulera progression av existerande hematologiska maligniteter som t.ex. MDS. TPO-R-agonister är tillväxtfaktorer som leder till trombopoetisk stamcellsexpansion, differentiering och trombocytoproduktion. TPO-R uttrycks i huvudsak på ytan av myeloida celler.

I kliniska studier med en TPO-R-agonist till patienter med MDS, har fall av övergående ökning i antalet blastceller observerats och fall av progression av MDS-sjukdomen till akut myeloid leukemi (AML) har rapporterats.

ITP- eller SAA-diagnosen hos vuxna och äldre patienter ska bekräftas genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni, framför allt måste diagnosen MDS uteslutas. Benmärgsaspiration och biopsi bör övervägas under sjukdomens förlopp och behandling, framförallt hos patienter över 60 år, patienter med systemiska symtom eller avvikande statusfynd som t.ex. ökat antal perifera blastceller.

Effekten och säkerheten för Revolade har inte fastställts för behandling av trombocytopeni på grund av MDS. Revolade ska inte användas utanför kliniska studier för behandling av trombocytopeni på grund av MDS.

Cytogenetiska abnormiteter och progression till MDS/AML hos patienter med SAA

Cytogenetiska abnormiteter kan inträffa hos SAA-patienter. Det är inte känt om eltrombopag ökar risken för cytogenetiska abnormiteter hos patienter med SAA. I den kliniska fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenetisk abnormitet var 2,9 månader.

I en klinisk fas II-studie vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

I kliniska studier med eltrombopag vid SAA diagnostiserades 4 % av patienterna (5/133) med MDS. Mediantiden till diagnos var 3 månader efter påbörjad eltrombopagbehandling.

För SAA-patienter refraktära mot eller tungt förbehandlade med tidigare immunsuppressiv behandling rekommenderas benmärgsundersökning med aspiration för cytogenetik innan insättning av eltrombopag, efter 3 månaders behandling och ytterligare 6 månader senare. Om nya cytogenetiska abnormiteter upptäcks, ska noggrant övervägas om fortsatt behandling med eltrombopag är lämplig.

Ögonförändringar

Katarakt iakttogs i toxikologistudier av eltrombopag hos gnagare (se avsnitt 5.3). I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV, som fick interferonterapi (n=1 439), rapporterades progression av existerande baslinje-katarakt eller fall av katarakt hos 8 % av eltrombopaggruppen och 5 % av placebogruppen. Blödningar uppstod på ytan av näthinnan (preretinal), under näthinnan (subretinal) eller i den retinala vävnaden. Rutinmässig oftalmologisk uppföljning av patienterna rekommenderas.

QT/QTc-förlängning

En QTc-studie på friska försökspersoner som fick 150 mg eltrombopag per dag visade inte någon kliniskt signifikant effekt på hjärtrepolarisationen. QTc-förlängning har rapporterats i kliniska studier på patienter med ITP och trombocytopena patienter med HCV. Den kliniska betydelsen av dessa QTc-förlängningar är okänd.

Uteblivet svar på eltrombopag

Uteblivet svar eller misslyckande att bibehålla ett trombocytsvar med eltrombopagbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet ska föranleda en sökning av orsaksfaktorer, bland annat förhöjt benmärgsretikulin.

Pediatrik population

Ovanstående varningar och försiktighet för ITP gäller också för den pediatrika populationen.

Påverkan på laboratorietester

Eltrombopag är starkt färgat och därmed finns risk för att vissa laboratorietester störs. Missfärgning av serum och påverkan av totalnivåer vid bilirubin- och kreatinintestning har rapporterats hos patienter som tagit Revolade. Om laboratorieresultaten och de kliniska observationerna är inkonsekventa kan omtestning med hjälp av en annan metod bidra till att validera resultatet.

Natrium innehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per filmdragerad tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av eltrombopag på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare

Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 5 dagar med en enkeldos på 10 mg av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin till 39 friska vuxna studiedeltagare ökade plasmarosuvastatin $C_{\max}$ 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) och $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Interaktioner förväntas även med andra HMG-CoA-reduktashämmare, bland annat atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin och simvastatin. Vid samtidig tillförsel med eltrombopag bör en reducerad dos av statiner övervägas och statinbiverkningar bör noga övervakas (se avsnitt 5.2).

OATP1B1- och BCRP-substrater

Samtidig administrering av eltrombopag och OATP1B1- (t.ex. metotrexat) och BCRP-substrater (t.ex. topotekan och metotrexat) ska ske med försiktighet.

Cytokrom P450-substrater

I studier som använde humana levermikrosomer visade eltrombopag (upp till 100 μ M) ingen hämning *in vitro* av CYP450-enzymerna 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 och 4A9/11 och var en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 enligt bestämning med hjälp av paklitaxel och diklofenak som undersökningssubstrat. Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 7 dagar till 24 friska manliga studiedeltagare hämmade eller inducerade inte metabolism av undersökningssubstrat för 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) eller 3A4 (midazolam) hos människa. Inga kliniskt signifikanta interaktioner förväntas när eltrombopag och CYP450-substrat samadministreras.

HCV-proteashämmare

Dosjustering behövs inte när eltrombopag administreras samtidigt med antingen telaprevir eller boceprevir. Samtidig tillförsel av en enkeldos eltrombopag 200 mg med telaprevir 750 mg var 8:e timme ändrade inte plasmanivåerna av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeldos eltrombopag 200 mg med boceprevir 800 mg var 8:e timme ändrade inte $AUC_{(0-\tau)}$ för boceprevir i plasma, men ökade $C_{\max}$ med 20 % och minskade $C_{\min}$ med 32 %. Den kliniska relevansen för minskningen av $C_{\min}$ har inte fastställts. Ökad klinisk och laboriemässig övervakning för HCV-suppression rekommenderas.

Effekter av andra läkemedel på eltrombopag

Ciklosporin

Samtidig administrering av eltrombopag med 200 mg och 600 mg ciklosporin (BCRP hämmare) minskar eltrombopagexponeringen. Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin minskade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 25 % respektive 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin minskade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 39 % respektive 24 %. Baserat på patientens svar i trombocytantal kan eltrombopagdos justeras under behandlingen (se avsnitt 4.2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under minst 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopagdos kan behöva ökas baserat på trombocytantalet.

Polyvalenta katjoner (katering)

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink. Administrering av en enkeldos eltrombopag 75 mg tillsammans med ett antacida med polyvalent katjon (1 524 mg aluminiumhydroxid och 1 425 mg magnesiumkarbonat) minskade plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) och $C_{\max}$ med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter produkter såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltillskott som innehåller polyvalenta katjoner för att undvika signifikant minskning av eltrombopagabsorptionen till följd av katering (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Samtidig administrering av eltrombopag och lopinavir/ritonavir kan göra att koncentrationen av eltrombopag minskar. En studie av 40 friska frivilliga försökspersoner visade att samtidig administrering av en enkeldos på 100 mg eltrombopag med upprepad dos lopinavir/ritonavir om 400/100 mg två gånger dagligen resulterade i en minskning av plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % KI: 6,6 %, 26,6 %). Försiktighet ska därför iaktas när eltrombopag samadministreras med lopinavir/ritonavir. Trombocytantalet ska övervakas noga så att det säkerställs att eltrombopagdos hanteras på lämpligt medicinskt sätt när behandling med lopinavir/ritonavir inleds eller avbryts.

Hämmare och inducerare av CYP1A2 och CYP2C8

Eltrombopag metaboliseras via flera vägar, inklusive CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 5.2). Läkemedel som inhiberar eller inducerar ett enda enzym påverkar inte signifikant eltrombopagkoncentrationerna i plasma, medan läkemedel som hämmar eller inducerar flera enzymer har potential att öka (t.ex. fluvoxamin) eller minska (t.ex. rifampicin) eltrombopagkoncentrationerna.

HCV-proteashämmare

Resultaten från en farmakokinetisk (PK) drug-drug-interaktionsstudie visade att samtidig administrering av upprepade doser av boceprevir 800 mg var 8:e timme eller telaprevir 750 mg var 8:e timme med en engångsdos av eltrombopag 200 mg påverkade inte plasmaexponeringen av eltrombopag i någon kliniskt signifikant utsträckning.

Läkemedel för behandling av ITP

Läkemedel som används för behandling av ITP i kombination med eltrombopag i kliniska studier omfattade kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och anti-D-immunglobulin. Trombocytantalet ska övervakas när eltrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP så att trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet undviks (se avsnitt 4.2).

Interaktion med föda

Administrering av eltrombopag som tabletter eller pulver till oral suspension tillsammans med måltid med högt kalciuminnehåll (t.ex. en måltid som innehöll mejeriprodukter) minskade signifikant eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} i plasma. Däremot föranledde administrering av eltrombopag två timmar före eller fyra timmar efter en måltid med högt kalciuminnehåll eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll [<50 mg kalcium] ingen förändring av eltrombopagexponeringen i plasma i någon kliniskt signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Administrering av en enkeldos på 50 mg eltrombopag som tablett tillsammans med en standardfrukost med högt kaloriinnehåll, högt fettinnehåll och med mejeriprodukter minskade genomsnittlig plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 59 % och genomsnittligt C_{max} med 65 %.

Administrering av en enkeldos på 25 mg eltrombopag som pulver för oral suspension tillsammans med en måltid med högt kalciuminnehåll och måttligt fett- och kaloriinnehåll minskade genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ med 75 % och genomsnittligt C_{max} med 79 %. Reduktionen av exponering dämpades då en enkeldos på 25 mg eltrombopag pulver till oral suspension administrerades 2 timmar före en måltid med högt kalciuminnehåll (genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ minskade med 20 % och genomsnittligt C_{max} med 14 %).

Föda med ett lågt kalciuminnehåll (<50 mg kalcium), bland annat frukt, mager skinka, nötkött och oberikad (utan tillsats av kalcium, magnesium eller järn) fruktjuice, oberikad sojamjolk och oberikat spannmål hade ingen signifikant inverkan på exponeringen av eltrombopag i plasma, oberoende av kalori- och fettinnehåll (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller otillräckliga uppgifter från användning av eltrombopag hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Revolade rekommenderas inte under graviditet.

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Revolade rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om eltrombopag/metaboliter utsöndras i human bröstmjolk. Djurstudier har visat att eltrombopag troligtvis utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida man ska avbryta amningen eller fortsätta/avstå från Revolade-terapin med hänsyn till nyttan för barnet med amning och nyttan för kvinnan med terapin.

Fertilitet

Fertiliteten påverkades inte hos han- eller honråttor vid doser jämförbara med dem till människor. Dock kan en risk för människa inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eltrombopag har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för eltrombopag, inklusive yrsel och bristande vakenhet, bör

hållas i åtanke vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme samt motoriska och kognitiva färdigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immun trombocytopeni hos vuxna och barn

Säkerheten av Revolade bedömdes hos vuxna patienter (N = 763) med hjälp av de sammanslagna dubbelblinda, placebokontrollerade studierna TRA100773A och B, TRA102537 (RAISE) och TRA113765, där 403 patienter exponerades för Revolade och 179 för placebo, förutom data från de avslutade öppna studierna (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) och TRA112940 (se avsnitt 5.1). Patienter fick studieläkemedel i upp till 8 år (i EXTEND). De viktigaste allvarliga biverkningarna var levertoxicitet och trombolytiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna som förekom hos minst 10 % av inkluderade patienter: illamående, diarré, förhöjt alaninaminotransferas och ryggsmärta.

Säkerheten av Revolade hos barn (1-17 år) med tidigare behandlad ITP har påvisats i två studier. (N = 171) (se avsnitt 5.1) PETIT2 (TRA115450) var en två-delad, dubbelblind och öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i upp till 13 veckor under den randomiserade perioden av studien. PETIT (TRA108062) var en tre-delad, förskjuten kohort-, öppen och dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick Revolade (n = 44) eller placebo (n = 21), i upp till 7 veckor. Biverkningsprofilen var jämförbar med den som sågs för vuxna, dock sågs några ytterligare biverkningar, markerade med ♦ i tabellen nedan. De vanligaste allvarliga biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter från 1 års ålder (som förekom hos minst 3 % och oftare än med placebo) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, hosta, feber, buksmärter, orofaryngala smärter, tandvärk samt rinorré.

Trombocytopeni med HCV-infektion hos vuxna patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlade med eltrombopag) och ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier för att bedöma effektiviteten och säkerheten av Revolade hos trombocytopeniska patienter med HCV-infektion, som annars skulle kunnat påbörja antiviral terapi. I HCV-studierna bestod säkerhetspopulationen av alla randomiserade patienter som fick dubbelblint studieläkemedel under del 2 i ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebobehandling n = 232) och ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebobehandling n = 252). Patienterna analyseras enligt den erhållna behandlingen (total säkerhet, dubbelblind population; Revolade n = 955 och placebo n = 484). De vanligaste allvarliga biverkningarna som noterades var levertoxicitet och trombolytiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna upplevdes av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, anemi, minskad aptit, hosta, illamående, diarré, hyperbilirubinemi, alopeci, klåda, myalgi, feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa och ödem.

Svår aplastisk anemi hos vuxna patienter

Säkerheten av Revolade hos vuxna patienter vid SAA har utvärderats i en öppen studie, enkelarm (N = 43) i vilken 11 patienter (26 %) behandlades i >6 månader och 7 patienter (16 %) behandlades i >1 år (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna upplevda av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, yrsel, hosta, orofaryngala smärter, rinorré, illamående, diarré, buksmärter, förhöjda transaminaser, ledvärk, smärta i extremiteter, muskelspasmer, trötthet och feber.

Svår aplastisk anemi hos pediatrika patienter

Säkerheten av Revolade hos pediatrika patienter med refraktär/återfall (kohort A, n=14) eller behandlingsnaiva (kohort B; n=37) i SAA utvärderas i en pågående öppen, okontrollerad studie med

patientanpassad dosökning (totalt N=51) (se även avsnitt 5.1 för studiedetaljer). Biverkningar av särskilt intresse, inklusive akut njurskada, levertoxicitet, tromboemboliska händelser och klonal evolution eller cytogenetisk abnormitet, rapporterades hos 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) respektive 1 (2,0 %) patienter. Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar som observerades för eltrombopag hos pediatrika patienter med SAA i överensstämmelse med de som observerats hos vuxna patienter med SAA.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från ITP-studierna på vuxna (N = 763), ITP-studierna på barn (N = 171), HCV-studierna (N = 1 520), SAA-studien på vuxna (N = 43), SAA-studien på barn (N=51) och rapporter efter marknads godkännande redovisas nedan enligt MedDRA:s organsystem och frekvens (Tabell 4, 5 och 6). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna för varje biverkning baseras på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Biverkningar i ITP-studiepopulationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit*, övre luftvägsinfektion*
	Vanliga	Faryngit, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusit, tonsillit, luftvägsinfektion, gingivit
	Mindre vanliga	Hudinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Rektosigmoid cancer
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, eosinofili, leukocytos, trombocytopeni, sänkt hemoglobin, minskat antal vita blodkroppar
	Mindre vanliga	Anisocytos, hemolytisk anemi, myelocytos, ökat antal stavkärniga neutrofila leukocyter, myelocyt förekomst, förhöjt trombocytantal, förhöjt hemoglobin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit, förhöjd urinsyra i blodet
	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, hypokalcemi
Psykiska tillstånd	Vanliga	Sömnstörningar, depression
	Mindre vanliga	Apati, humörförändringar, gråtmildhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, hypoestesi, sömnighet, migrän
	Mindre vanliga	Tremor, balansstörningar, dysestesi, hemipares, migrän med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, talstörningar, toxisk neuropati, vaskulär huvudvärk
Ögon	Vanliga	Torra ögon, dimsyn, ögonsmärta, minskad synskärpa
	Mindre vanliga	Linsgrumligheter, astigmatism, kortikal katarakt, ökat tårflöde, retinalblödning, retinal pigmentepiteliopati, synnedsättning, onormala resultat vid synskärpetester, blefarit och keratoconjunctivitis sicca
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronsmärta, yrsel

Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, akut hjärtinfarkt, kardiovaskulära störningar, cyanos, sinustakykardi, förlängt QT på EKG
Blodkärl	Vanliga	Djup ventrombos, hematom, värmevallningar
	Mindre vanliga	Emboli, ytlig tromboflebit, blodvallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta*
	Vanliga	Orofaryngala smärtor*, rinorré*
	Mindre vanliga	Lungemboli, lunginfarkt, obehag i näsan, orofaryngeala blåsor, orofaryngeal smärta, bihålebesvär, sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Munsår, tandvärk*, kräkning, buksmärt*, munblödning, flatulens * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossodyn, ömhet i buken, missfärgad feces, matförgiftning, frekventa tarmtömningar, hematemes, obehagskänsla i munnen
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas [†]
	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas [†] , hyperbilirubinemi, onormal leverfunktion
	Mindre vanliga	Kolestas, leverlesion, hepatit, läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, alopeci, hyperhidros, generaliserad klåda, petekier
	Mindre vanliga	Urtikaria, dermatos, kallsvette, erytem, melanos, pigmenteringsrubbningar, missfärgning av huden, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggsmärta
	Vanliga	Myalgi, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blod, trombotisk mikroangiopati med njursvikt [‡]
	Mindre vanliga	Njursvikt, leukocyturi, lupusnephrit, nokturi, förhöjt blodurea, förhöjt protein/kreatinin-förhållande i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber*, bröstsmärta, asteni * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Värmekänsla, blödning vid kärlpunktionsstället, pirrighetskänsla, inflammation i sår, sjukdomskänsla, främmandekroppskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt albumin i blodet, förhöjt totalt protein, minskat albumin i blodet, förhöjt pH i urinen

Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Solbränna
♦	Ytterligare biverkningar som observerats i pediatrika studier (i åldersgruppen 1–17 år).	
†	Ökning av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas kan förekomma samtidigt, även om med en lägre frekvens.	
‡	Grupperad term med föredragna termerna, akut njurskada och njursvikt.	

Tabell 5 Biverkningar i HCV-studiepopulationen (i kombination med anti-viral interferon- och ribavirinterapi)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, influensa, oral herpes
	Mindre vanliga	Gastroenterit, faryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Levercancer
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Lymfopeni
	Mindre vanliga	Hemolytisk anemi
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Hyperglykemi, onormal viktnedgång
Psykiska tillstånd	Vanliga	Depression, oro, sömnstörningar
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, störd uppmärksamhet, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, försämrat minne, parestesi
Ögon	Vanliga	Katarakt, retinala exsudat, torra ögon, okulär ikterus, retinal blödning
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné, orofaryngeal smärta, ansträngningsutlöst dyspné, produktiv hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Kräkningar, ascites, buksmärta, smärta i övre buken, dyspepsi, torr mun, förstoppning, spänd buk, tandvärk, stomatit, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorroider, magbesvär, esofagusvaricer
	Mindre vanliga	Blödande esofagusvaricer, gastrit, aftös stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi, gulsot, läkemedelsinducerad leverskada
	Mindre vanliga	Trombos i vena portae, leversvikt

Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda
	Vanliga	Utslag, torr hud, eksem, kliande utslag, erytem, hyperhidros, generaliserad klåda, alopeci
	Mindre vanliga	Hudlesioner, missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi, muskelspasmer, ryggsmärta, smärta i extremiteter, muskelsmärta, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati med akut njursvikt [†] , dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa
	Vanliga	Irritabilitet, smärta, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället, icke-kardiell bröstsmärta, ödem, perifert ödem
	Mindre vanliga	Utslag vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, obehag i bröstet
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin, viktninskning, minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat neutrofilantal, förhöjt INR, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt blodglukos, minskat blodalbumin
	Mindre vanliga	QT-förlängning på EKG
[†] Grupperad term med föredragna termer oliguri, njursvikt och nedsatt njurfunktion.		

Tabell 6 Biverkningar i SAA-studiepopulationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni, mjältinfarkt
Metabolism och nutrition	Vanliga	Järninlagring, minskad aptit, hypoglykemi, ökad aptit
Psykiska tillstånd	Vanliga	Oro, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Synkope
Ögon	Vanliga	Torra ögon, katarakt, okulär gulsot, dimsyn, nedsatt syn, fläckar i synfältet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, orofaryngeal smärta, rinorré
	Vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, buksmärta
	Vanliga	Blåsor i munslemhinnan, munsmärta, kräkning, magbesvär, förstoppning, gingival blödning, spänd buk, dysfagi, missfärgad feces, svullen tunga, gastrointestinal motilitetsstörning, flatulens
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin (hyperbilirubinemi), gulsot
	Inte känd	Läkemedelsinducerad leverskada

Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Petekier, utslag, klåda, urtikaria, hudlesioner, makulärt utslag
	Inte känd	Missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter, muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta, myalgi, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Kromaturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, feber, frossa
	Vanliga	Asteni, perifert ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas

Beskrivning av vissa biverkningar

Trombotiska/tromboemboliska händelser (TEE)

I 3 kontrollerade och 2 okontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med ITP som erhöll eltrombopag (n=446) upplevde 17 patienter totalt 19 tromboemboliska händelser, bland annat (ordnade efter minskande förekomst) djup ventrombos (n=6), lungemboli (n=6), akut myokardinfarkt (n=2), cerebral infarkt (n=2), emboli (n=1) (se avsnitt 4.4).

Efter 2 veckors behandling som förberedelse för invasiva ingrepp i en placebokontrollerad studie (n=288, säkerhetspopulation) fick 6 av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som fått eltrombopag 7 tromboemboliska händelser i vena portae-systemet, och 2 av 145 patienter (1 %) i placebogruppen fick 3 tromboemboliska händelser. Fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser vid trombocytnivåer >200 000/μl.

Inga specifika riskfaktorer identifierades hos de patienter som fick tromboemboliska händelser med undantag för trombocytnivåer $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV (n=1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogruppen någon TEE. Trombos i vena portae var den vanligaste TEE i båda behandlingsgrupperna (2 % av patienterna som behandlades med eltrombopag jämfört med <1 % av patienterna som fick placebo) (se avsnitt 4.4). Patienter med låga albuminnivåer ($\leq 35\text{ g/l}$) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter.

Leverdekompensation (vid användning med interferon)

Patienter med kronisk HCV med cirros kan löpa risk för leverdekompensation vid behandling med alfa-interferon. I 2 kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, rapporterades leverdekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopag armen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer ($\leq 35\text{ g/l}$) eller MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekompensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noga övervakas för tecken och symtom på leverdekompensation (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

I de kontrollerade kliniska studierna vid kronisk ITP med eltrombopag observerades öknings av ALAT, ASAT och bilirubin i serum (se avsnitt 4.4).

Dessa fynd var mestadels milda (grad 1-2), reversibla och åtföljdes inte av kliniskt signifikanta symtom som skulle indikera en nedsatt leverfunktion. I de tre placebokontrollerade studierna hos vuxna med kronisk ITP upplevde 1 patient i placebogrupperna och 1 patient i eltrombopaggruppen abnormal leverprover, grad 4. I två placebokontrollerade studier på pediatrika patienter (i åldersgruppen 1-17 år) med kronisk ITP rapporterades ALAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 4,7 % och 0 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I 2 kontrollerade kliniska studier på patienter med HCV, rapporterades ALAT eller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ hos 34 % och 38 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna. De flesta patienter som får eltrombopag i kombination med peginterferon-/ribavirinbehandling kommer att uppleva indirekt hyperbilirubinemi. Totalt rapporterades totalt bilirubin $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ hos 76 % och 50 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I den enkelarmade fas II-studien vid refraktär SAA rapporterades samtidig ALAT eller ASAT $> 3 \times \text{ULN}$ med totalt (indirekt) bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ hos 5 % av patienterna. Totalt bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ inträffade hos 14 % av patienterna.

Trombocytopeni efter utsättning av behandling

I de 3 kontrollerade kliniska studierna på ITP iakttogs övergående minskningar av trombocytantalet till nivåer under baslinjen efter att behandlingen satts ut hos 8 % av eltrombopag- respektive 8 % av placebogrupperna (se avsnitt 4.4).

Förhöjt benmärgsretikulin

Under programmet hade inga patienter tecken på kliniskt relevanta benmärgsabnormiteter eller kliniska fynd som skulle tyda på benmärgsdysfunktion. Hos ett fåtal ITP-patienter avbröts eltrombopagbehandlingen på grund av benmärgsretikulin (se avsnitt 4.4).

Cytogenetiska abnormiteter

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenetisk abnormitet var 2,9 månader.

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

Hematologiska maligniteter

I den öppna, enkelarmade SAA-studien diagnostiserades tre (7 %) patienter med MDS efter behandling med eltrombopag. I de två pågående studierna (ELT116826 och ELT116643) har 1/28 (4 %) och 1/62 (2 %) patienter diagnostiserats med MDS eller AML i respektive studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan trombocyntalet öka kraftigt och resultera i trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Vid en överdos ska oral tillförsel av ett metallkationinnehållande preparat, t.ex. kalcium-, aluminium- eller magnesiumpreparat, övervägas för att këlra eltrombopag och således begränsa absorptionen. Trombocyntalet ska noga övervakas. Behandlingen med eltrombopag ska återinsättas i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering (se avsnitt 4.2).

I de kliniska studierna fanns en rapport om överdosering där patienten tog 5 000 mg eltrombopag. Rapporterade biverkningar var bland annat lindriga utslag, övergående bradykardi, förhöjt ALAT och ASAT samt trötthet. Leverenzymerna som mättes mellan dag 2 och 18 efter intaget hade en topp vid 1,6 gånger övre normalvärdet för ASAT, 3,9 gånger övre normalvärdet för ALAT och 2,4 gånger övre normalvärdet för totalt bilirubin. Trombocyntalet var 672 000/μl dag 18 efter intaget och maximalt trombocytantal var 929 000/μl. Alla biverkningar gick över utan några följder efter behandling.

Eftersom eltrombopag inte signifikant utsöndras renalt och i hög grad är bundet till plasmaproteiner, förväntas inte hemodialys vara någon effektiv metod för att förstärka elimineringen av eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, andra systemiska hemostatika. ATC-kod: B02BX05.

Verkningsmekanism

TPO är det huvudsakliga cytokin som ingår i regleringen av megakaryopoies och trombocytoproduktion och är den endogena ligan den för TPO-R. Eltrombopag interagerar med transmembrandomänen av den humana TPO-R och initierar signaleringskaskader som liknar men inte är identiska med signaleringskaskaden för endogent trombopoetin (TPO), och framkallar proliferation och differentiering från stamceller i benmärgen.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på immunologisk (primär) trombocytopeni (ITP)

Två fas III-, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, RAISE (TRA102537) och TRA100773B, och två öppna studier, REPEAT (TRA108057) och EXTEND (TRA105325), utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag hos vuxna patienter med tidigare behandlad ITP. Totalt administrerades eltrombopag till 277 patienter med ITP i minst 6 månader och 202 patienter i minst 1 år. Den enarmade fas II-studien TAPER (CETB115J2411) utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag och dess förmåga att framkalla bibehållet behandlingssvar efter avbruten behandling hos 105 vuxna patienter med ITP som fick återfall eller som inte svarade på första linjens kortikosteroid behandling.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier

RAISE:

197 patienter med ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=135) eller till placebo (n=62) och randomiseringen stratifierades baserat på splenektomistatus, användning av ITP-preparat vid studiestart och trombocytantal vid studiestart. Eltrombopagdoserna justerades under behandlingsperioden på 6 månader baserat på individuella trombocytvärden. Alla patienter inledde behandlingen med eltrombopag 50 mg. Från dag 29 till slutet på behandlingen underhölls 15 till 28 % av de eltrombopagbehandlade patienterna på ≤25 mg och 29 till 53 % erhöåll 75 mg.

Dessutom kunde patienterna trappa ned samtidiga ITP-läkemedel och erhålla tilläggsbehandling enligt lokal vårdstandard. Mer än hälften av alla patienterna i respektive behandlingsgrupp hade ≥ 3 tidigare ITP-terapi och 36 % hade en tidigare splenektomi.

Trombocytantalet vid studiestart var i median 16 000/ μ l för båda behandlingsgrupperna och bibehölls under behandlingen över 50 000/ μ l i eltrombopaggruppen vid alla besök under behandlingen med start dag 15. Däremot kvarstod mediantrombocytantalet i placebogruppen på <30 000/ μ l under hela studien.

Trombocytantalssvar mellan 50 000-400 000/ μ l utan behov av tilläggsbehandling erhöles av signifikant fler patienter i den eltrombopagbehandlade gruppen under behandlingsperioden på 6 månader, $p < 0,001$ (tabell 7). Femtiofyra procent av de eltrombopagbehandlade patienterna och 13 % av de placebobehandlade patienterna uppnådde denna svarsnivå efter 6 veckors behandling. Ett liknande trombocyt svar bibehölls under hela studien, varvid 52 % och 16 % av patienterna hade ett svar i slutet av behandlingsperioden på 6 månader.

Tabell 7 Sekundära effektivitetsresultat från RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Antal ackumulerade veckor med trombocytantal $\geq 50\ 000\text{--}400\ 000/\mu\text{l}$, genomsnitt (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienter med $\geq 75\%$ av bedömningarna inom målintervall (50 000 till 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -värde ^a	<0,001	
Patienter med blödning (WHO-grad 1–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -värde ^a	0,012	
Patienter med blödning (WHO-grad 2–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -värde ^a	0,002	
Behov av tilläggsterapi, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -värde ^a	0,001	
Patienter som erhö11 ITP-terapi vid studiestart (n)	63	31
Patienter som försökte minska eller avbryta terapi som togs vid studiestart, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -värde ^a	0,016	
^a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.		
^b 21 av 63 (33 %) patienter som behandlades med eltrombopag och som tog ett ITP-läkemedel vid studiestart satte permanent ut alla ITP-läkemedel som togs vid studiens början.		

Vid studiens början rapporterade mer än 70 % av patienterna med ITP i vardera behandlingsgruppen någon blödning (WHO-grad 1–4) och mer än 20 % rapporterade kliniskt signifikant blödning (WHO-grad 2–4). Andelen eltrombopagbehandlade patienter med någon blödning (grad 1–4) och kliniskt signifikant blödning (grad 2–4) minskade från studiestart med cirka 50 % från dag 15 till behandlingens slut under hela behandlingsperioden på 6 månader.

TRA100773B:

Primärt effektmått var andelen responders, definierat som patienter med ITP som haft en ökning av trombocytantalet till ≥ 50 000/ μ l vid dag 43 från ett startvärde på <30 000/ μ l. Patienter som avbröt studien i förtid på grund av ett trombocytantal >200 000/ μ l ansågs som responders, de som avbröt av någon annan anledning ansågs som icke-responders oberoende av trombocytantal. Totalt 114 patienter med tidigare behandlad ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=76) eller till placebo (n=38) (Tabell 8).

Tabell 8 Effektivitetsresultat från TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Huvudsakliga primära effektmått		
Lämpliga för effektivitetsanalys, n	73	37
Patienter med trombocytantal ≥50 000/μl efter upp till 42 dagars dosering (jämfört med ett startantal på <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -värde ^a	<0,001	
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Patienter bedömda för blödning dag 43, n	51	30
Blödning (WHO-grad 1–4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -värde ^a	0,029	
^a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.		

I både RAISE och TRA100773B var svaret på eltrombopag i förhållande till placebo på liknande sätt oberoende av ITP-läkemedelsanvändning, splenektomi och trombocytantal vid studiestart ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $>15\,000/\mu\text{l}$).

I RAISE- och TRA100773B-studierna nådde i undergruppen patienter med ITP med trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart mediantrombocytantalet inte målnivån ($>50\,000/\mu\text{l}$), trots att 43 % av dessa patienter som behandlades med eltrombopag svarade efter 6 veckors behandling i båda studierna. I slutet av behandlingsperioden på 6 månader svarade i RAISE-studien dessutom 42 % av de patienter som behandlades med eltrombopag och som hade ett trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart. Fyrtiotvå till 60 % av de patienter som behandlades med eltrombopag i RAISE-studien erhöll 75 mg från dag 29 till behandlingsslut.

Öppna icke-kontrollerade studier

REPEAT (TRA108057):

Denna öppna studie med upprepad dos (3 cykler om 6 veckors behandling, följt av 4 veckor utan behandling) visade att episodisk användning med flera eltrombopagkurer inte påvisade något uteblivet svar.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag administrerades till 302 patienter med ITP i denna öppna förlängningsstudie, 218 patienter fullföljde 1 år, 180 fullföljde 2 år, 107 fullföljde 3 år, 75 fullföljde 4 år, 34 fullföljde 5 år och 18 fullföljde 6 år. Mediantrombocytantalet vid studiestart var $19\,000/\mu\text{l}$ före tillförsel av eltrombopag. Mediantrombocytantalet vid 1, 2, 3, 4, 5, 6 och 7 år i studien var $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ respektive $76\,000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Detta var en enarmad fas II-studie som inkluderade patienter med ITP som behandlats med eltrombopag efter första linjens kortikosteroidsvikt, oavsett tid efter diagnos. Totalt 105 patienter inkluderades i studien och påbörjade behandling med eltrombopag på 50 mg en gång dagligen (25 mg en gång dagligen för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung). Dosen av eltrombopag justerades under behandlingsperioden baserat på individuella trombocytantal med målet att uppnå ett trombocytantal $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Av de 105 patienter som inkluderades i studien och som fick minst en dos eltrombopag, fullföljde 69 patienter (65,7 %) behandlingen och 36 patienter (34,3 %) avbröt behandlingen tidigt.

Analys av bibehållet svar vid behandling

Det primära effektmåttet var andelen patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12. Patienter som nådde ett trombocytantal på $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ och bibehöll trombocytantalet runt $100\ 000/\mu\text{l}$ i 2 månader (inga antal under $70\ 000/\mu\text{l}$) var kvalificerade att trappa ner och avbryta behandlingen med eltrombopag. För att anses ha uppnått ett kvarstående svar utan behandling, behövde patienten bibehålla trombocytantalet $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, i frånvaro av blödning eller användning av räddningsterapi, både under nedtrappningsperioden och efter avslutad behandling fram till månad 12.

Nedtrappningens längd var individualiserad beroende på startdosen och patientens svar.

Nedtrappningsschemat rekommenderade dosminskningar med 25 mg varannan vecka om trombocytantalet var stabilt. Efter att den dagliga dosen reducerats till 25 mg under 2 veckor, administrerades dosen på 25 mg endast varannan dag under 2 veckor tills behandlingen avbröts. Nedtrappningen gjordes i mindre steg om 12,5 mg varannan vecka för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung. Om ett återfall (definierat som trombocytantal $< 30\ 000/\mu\text{l}$) inträffade erbjöds patienterna en ny kur med eltrombopag med lämplig startdos.

Åttionio patienter (84,8 %) uppnådde ett fullständigt svar (trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (Steg 1, Tabell 9) och 65 patienter (61,9 %) bibehöll det fullständiga svaret i minst 2 månader utan trombocytantal under $70\ 000/\mu\text{l}$ (Steg 2 Tabell 9). Fyrtiofyra patienter (41,9 %) kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts, samtidigt som trombocytantalet $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bibehölls i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 3, Tabell 9).

Studien uppfyllde det primära målet genom att visa att eltrombopag kunde inducera ett ihållande svar utan behandling, i frånvaro av blödningshändelser eller användning av räddningsterapi, till månad 12 hos 32 av de 105 inkluderade patienterna (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2). (Steg 4, Tabell 9) Vid månad 24 bibehöll 20 av de 105 inkluderade patienterna (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) ett bibehållet svar utan behandling i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 5, Tabell 9).

Mediandurationen för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 12 var 33,3 veckor (min-max: 4-51), och medianlängden för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 24 var 88,6 veckor (min-max: 57-107).

Efter nedtrappning och utsättning av behandling med eltrombopag hade 12 patienter en förlust av respons, 8 av dem återupptog eltrombopag och 7 svarade på den återupptagna behandlingen.

Under den 2-åriga uppföljningen fick 6 av 105 patienter (5,7 %) tromboemboliska biverkningar, varav 3 patienter (2,9 %) fick djup ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick ytlig ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick kavernös sinustrombos, 1 patient (1,0 %) fick cerebrovaskulär händelse och 1 patient (1,0 %) fick lungemboli. Av de 6 patienterna fick 4 patienter tromboemboliska händelser som rapporterades vid eller högre än grad 3, och 4 patienter fick tromboemboliska händelser som rapporterades som allvarliga. Inga dödsfall rapporterades.

Tjugo av 105 patienter (19,0 %) upplevde milda till svåra blödningar under behandlingen innan nedtrappningen påbörjades. 5 av 65 patienter (7,7 %) som började nedtrappning upplevde milda till måttliga blödningar under nedtrappning. Ingen allvarlig blödning inträffade under nedtrappning. 2 av 44 patienter (4,5 %) som minskade och avbröt behandlingen med eltrombopag upplevde milda till måttliga blödningar efter att behandlingen avbrutits fram till månad 12. Ingen allvarlig blödning inträffade under denna period. Ingen av patienterna som avbröt behandlingen med eltrombopag och gick in på andraårsuppföljningen upplevde en blödning under det andra året. Två dödliga intrakraniella blödningar rapporterades under 2-årsuppföljningen. Båda händelserna inträffade under behandlingen, inte i samband med nedtrappning. Händelserna ansågs inte vara relaterade till studiebehandling.

Den övergripande säkerhetsanalysen överensstämmer med tidigare rapporterade data och risk nytta bedömningen förblev oförändrad för användning av eltrombopag hos patienter med ITP.

Tabell 9 Andel patienter med ihållande svar utan behandling vid månad 12 och vid månad 24 (full analysuppsättning) i TAPER

	Alla patienter N=105		Hypotestestning	
	n (%)	95 % KI	p-värde	Avvisa H0
Steg 1: Patienter som nått trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ åtminstone en gång	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Steg 2: Patienter som bibehöll stabilt trombocytantal i 2 månader efter att ha nått $100\ 000/\mu\text{l}$ (inget antal $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Steg 3: Patienter som kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts med bibehåll ett trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Steg 4: Patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12, med trombocytantalet bibehållet $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0.0001^*$	Ja
Steg 5: Patienter med bibehållet svar utan behandling från månad 12 till månad 24, bibehållande av trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Det totala antalet patienter i behandlingsgruppen. Detta är nämnaren för procentuell (%) beräkning.

n: Antal patienter i motsvarande kategori.

95 % KI för frekvensfördelningen beräknades med Clopper-Pearsons exakta metod. Clopper Pearson-testet användes för att testa om andelen svarande var $>15\%$. KI- och p-värden rapporteras.

* Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivån.

Resultat av analys av behandlingssvar efter tid sedan ITP diagnos

En ad-hoc-analys utfördes på $n=105$ patienter efter tiden för ITP-diagnos för att bedöma svaret på eltrombopag över fyra olika ITP-kategorier efter diagnosen (nydiagnostiserad ITP <3 månader, ihållande ITP 3 till <6 månader, beständig ITP 6 till ≤ 12 månader och kronisk ITP >12 månader). 49 % av patienterna ($n=51$) hade en ITP-diagnos sedan <3 månader, 20% ($n=21$) sedan 3 till <6 månader, 17 % ($n=18$) sedan 6 till ≤ 12 månader och 14 % ($n=15$) sedan >12 månader.

Fram till brytdatumet (22 okt 2021) exponerades patienterna för eltrombopag under en mediantid (Q1-Q3) på 6,2 månader (2,3-12,0 månader). Medianantalet trombocyter (Q1-Q3) vid baslinjen var $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Svar i trombocytantal, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, uppnåddes hos 84 % (95 % KI: 71 % till 93 %) av patienterna med nydiagnostiserad ITP, 91 % (95 % KI: 70 % till 99 %) och 94 % (95 % KI: 73 % till 100 %) av patienterna med ihållande ITP (dvs. med ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och hos 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) av patienterna med kronisk ITP.

Frekvensen av fullständigt svar, definierat som trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, var 75 % (95 % KI: 60 % till 86 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 76 % (95 % KI: 53 % till 92 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) hos patienter med kronisk ITP.

Frekvensen av varaktigt svar, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ för minst 6 av 8 på varandra följande bedömningar utan räddningsterapi under de första 6 månaderna i studien, var 71 % (95 % KI: 56 % till 83 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 81 % (95 % KI: 58 % till 95 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90,3 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader och 6 till ≤ 12 månader) respektive 80 % (95 % KI: 52 % till 96 %) hos patienter med kronisk ITP.

Vid bedömning med WHO:s blödningsskala varierade andelen patienter med nydiagnostiserad och ihållande ITP utan blödning vid vecka 4 från 88 % till 95 % jämfört med från 37 % till 57 % vid baslinjen. För patienter med kronisk ITP var det 93 % jämfört med 73 % vid baslinjen.

Säkerheten för eltrombopag var konsekvent i alla ITP-kategorier och i linje med dess kända säkerhetsprofil.

Jämförande kliniska studier mellan eltrombopag och andra behandlingsalternativ (t.ex. splenektomi) har inte utförts. Säkerheten vid långtidsbehandling med eltrombopag ska beaktas innan behandlingsstart.

Pediatrisk population (åldersgruppen 1–17 år)

Säkerhet och effekt av eltrombopag hos pediatrika patienter har undersökts i två studier.

TRA115450 (PETIT2):

Primärt effektmått var bibehållet behandlingssvar i jämförelse med placebo, definierat som andelen patienter behandlade med eltrombopag som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ under minst 6 av 8 veckor (utan annan behandling) mellan vecka 5 och vecka 12 i den dubbelblinda randomiserade perioden. Patienter hade fått diagnosen kronisk ITP definierat som ITP under minst 1 års tid och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling, alternativt måste avbryta andra ITP-behandlingar av medicinska skäl och hade ett trombocytantal på $< 30\,000/\mu\text{l}$. Nittiotvå av patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag ($n = 63$) eller placebo ($n = 29$). Eltrombopagdoserna kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (40 %) än av patienterna som fick placebo (3 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 18,0 [95 % KI: 2,3; 140,9] $p < 0,001$). Resultatet var likartat i de tre åldersgrupperna (tabell 10).

Tabell 10 Bibehållet trombocytsvar efter ålderskohort hos pediatrika patienter med kronisk ITP

	Eltrombopag n/N (%) [95 % KI]	Placebo n/N (%) [95 % KI]
Kohort 1 (12–17 år)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohort 2 (6–11 år)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/A]
Kohort 3 (1–5 år)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/A]

Signifikant färre eltrombopagpatienter var i behov av tilläggsterapi under den randomiserade perioden jämfört med de som fick placebo (19 % [12/63] kontra 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Vid baslinjen rapporterade 71 % av patienterna i eltrombopaggruppen och 69 % i placebogrupperna någon form av blödning (WHO grad 1–4). Vid vecka 12 hade andelen eltrombopagpatienter som rapporterade någon form av blödning minskat till ca hälften i jämförelse med baslinjeantalet (36 %). Som jämförelse rapporterade 55 % av placebopatienterna någon form av blödning vid vecka 12.

Patienterna fick endast minska eller avbryta den ITP-behandling de hade vid baslinjen under den öppna fasen i studien. 53 % (8/15) av patienterna kunde minska ($n = 1$) eller avbryta ($n = 7$) ITP-behandlingen som de hade vid baslinjen, främst kortikosteroider, utan att behöva använda tilläggsterapi.

TRA108062 (PETIT):

Primärt effektmått var andelen patienter som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ minst en gång mellan vecka 1 och vecka 6 i den randomiserade perioden. Patienterna diagnostiserades med ITP

i minst 6 månader och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling och hade ett trombocytantal på $<30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$) under den randomiserade perioden. Eltrombopagdoserna kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (62 %) än av patienterna som fick placebo (32 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 4,3 [95 % KI: 1,4; 13,3] $p = 0,011$).

Hos 50 % av de som initialt svarade på behandling sågs kvarstående behandlingssvar under 20 av 24 veckor i PETIT 2-studien och 15 av 24 veckor i PETIT-studien.

Studier på trombocytopeni förknippad med kronisk hepatit C

Effekten och säkerheten av eltrombopag vid behandling av trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. ENABLE 1 använde peginterferon alfa-2a samt ribavirin som antiviral behandling och ENABLE 2 använde peginterferon alfa-2b samt ribavirin. Patienterna fick inte direktverkande antivirala medel. I båda studierna inkluderades patienter med trombocytantal på $<75\,000/\mu\text{l}$ och stratifierades efter trombocytantal ($<50\,000/\mu\text{l}$ och $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $<75\,000/\mu\text{l}$), screening HCV-RNA ($<800\,000$ IE/ml och $\geq 800\,000$ IE/ml) och HCV-genotyp (genotyp 2/3, och genotyp 1/4/6).

Sjukdomsegenskaperna vid baslinjen var liknande i båda studierna och var överensstämmande med kompenserade cirrotiska HCV-patienter. Majoriteten av patienterna var av HCV-genotyp 1 (64 %) och hade bryggfibros/cirros. 31 % av patienterna hade tidigare behandlats med HCV-terapi, främst pegylerat interferon samt ribavirin. Medianvärdet för trombocytantal vid baslinjen var $59\,500/\mu\text{l}$ i båda behandlingsgrupperna: 0,8 %, 25 % och 72 % av de rekryterade patienterna hade trombocytantal $<20\,000/\mu\text{l}$, $<50\,000/\mu\text{l}$ respektive $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Studierna bestod av två faser - en pre-antiviral behandlingsfas och en antiviral behandlingsfas. I den pre-antiviral behandlingsfasen fick patienterna öppen eltrombopag för att öka antalet trombocyter till $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 1 och $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 2. Mediantiden för att uppnå målantalet för trombocyter $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) var 2 veckor.

Det primära effektmåttet i båda studierna var bibehållet virologiskt svar (SVR), definierat som andelen patienter utan detekterbart HCV-RNA vid 24 veckor efter avslutandet av den planerade behandlingsperioden.

I båda HCV-studierna uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med eltrombopag ($n=201$, 21 %) SVR jämfört med dem som behandlades med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 11). Förbättringen hos andelen patienter som uppnådde SVR var genomgående i alla subgrupper av den stratifierade randomiseringen (trombocytantal vid baslinjen ($<50\,000$ jämfört med $>50\,000$), virusmängd ($<800\,000$ IE/ml jämfört med $\geq 800\,000$ IU/ml) och genotyp (2/3 jämfört med 1/4/6)).

Tabell 11 Virologiskt svar hos HCV-patienter i ENABLE 1 och ENABLE 2

	Poolade data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patienter som uppnått målantalet av trombocyter och inlett antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Totala antalet patienter som påbörjat antiviral behandlingsfas	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% patienter som uppnår virologiskt svar						
Generell SVR ^d	21	13	23	14	19	13
HCV RNA-genotyp						
Genotyp 2,3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1,4,6 ^e	15	8	18	10	13	7
Albuminnivåer ^f						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
MELD -poäng ^f						
≥10	18	10				
<10	23	17				
^a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 200 mg dagligen uppdelat på 2 doser oralt)						
^b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 400 mg uppdelat på 2 doser oralt)						
^c Målantalet för trombocyter var ≥90 000/μl för ENABLE 1 och ≥100 000/μl for ENABLE 2. I ENABLE 1 var 682 patienter randomiserade för antiviral behandlingsfas, 2 patienter drog dock tillbaka sitt samtycke innan de fick antiviral behandling						
^d <i>p</i> värde <0,05 för eltrombopag jämfört med placebo						
^e 64 % av patienterna som deltog i ENABLE 1 och ENABLE 2 var av genotyp 1						
^f Post-hoc-analyser.						

Andra sekundära resultat i studierna var: signifikant färre patienter som behandlades med eltrombopag avbröt i förtid sin antivirala terapi jämfört med placebo (45 % jämfört med 60 %, *p* <0,0001). En större andel av patienterna som fick eltrombopag krävde inte någon antiviral dosreduktion jämfört med placebo (45 % jämfört med 27 %). Eltrombopagbehandlingen fördröjde och minskade antalet dosreduktioner av peginterferon.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eltrombopag för alla grupper av den pediatrika populationen för sekundär trombocytopeni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Svår aplastisk anemi

Eltrombopag studerades i en enkelarm, singel-center, öppen studie hos 43 patienter med SAA med refraktär trombocytopeni efter åtminstone en tidigare immunsuppressiv terapi (IST). Patienternas trombocytantal var ≤30 000/μl.

Majoriteten av patienterna, 33 (77 %), ansågs ha ”primär refraktär sjukdom” definierat som att de tidigare inte adekvat svarat på IST i någon linje. Resterande 10 patienter hade otillräckligt trombocytsvar efter tidigare behandlingar. Samtliga 10 hade erhållit åtminstone 2 tidigare IST behandlingsregimer och 50 % hade erhållit åtminstone 3 tidigare IST behandlingsregimer. Patienter med diagnoserna Fanconis anemi, infektion som inte svarar på lämplig behandling, PNH-klonstorlek avseende neutrofiler ≥ 50 % exkluderades från deltagande.

Inför behandlingsstart var trombocytantalet $20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin 8,4 g/dl, ANC $0,58 \times 10^9/\text{l}$ och absolut retikulyocytantal $24,3 \times 10^9/\text{l}$. 86 % av patienterna var erytrocyttransfusionsberoende, och 91 % var trombocyttransfusionsberoende. Majoriteten av patienterna (84 %) hade erhållit åtminstone 2 tidigare immunsuppressiva behandlingar. Tre patienter hade cytogenetiska abnormiteter vid behandlingsstart.

Primärt effektmått var hematologiskt svar utvärderat efter 12 veckor med eltrombopagbehandling. Hematologiskt svar definierades som att ett eller flera av följande kriterier skulle vara uppfyllda: 1) ökning av trombocytantal till $20\,000/\mu\text{l}$ över utgångsvärdet eller stabilt trombocytantal med transfusionsberoende under åtminstone 8 veckor; 2) hemoglobinökning med $>1,5$ g/dl eller en minskning om ≥ 4 enheter av transfusioner med röda blodkroppar under 8 veckor i följd; 3) 100 % ökning av absolut neutrofilantal (ANC) eller en ANC-ökning $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Den hematologiska svarsfrekvensen var 40 % (17/43 patienter; 95 % KI 25, 56), majoriteten var unilinjära responser (13/17, 76 %) medan 3 responser var bilinjära och 1 trilinear vecka 12. Eltrombopag sattes ut efter 16 veckor om inget hematologiskt svar eller transfusionsberoende observerades. Patienter som svarade fortsatte med behandling i en förlängningsfas av studien. Totalt 14 patienter deltog i studiens förlängningsfas. Nio av dessa patienter uppnådde ett multi-linje svar varav 4 av de 9 kvarstår på behandling och 5 har trappat ned på behandling med eltrombopag med bibehållet svar (median uppföljning: 20,6 månader; intervall 5,7 till 22,5 månader). De återstående 5 patienterna har avslutat behandlingen, varav tre av dem på grund av recidiv vid uppföljningsbesöket efter ytterligare 3 månader.

Under behandling med eltrombopag blev 59 % (23/39) trombocyttransfusionsberoende (28 dagar utan trombocyttransfusion) och 27 % (10/37) blev erytrocyttransfusionsberoende (56 dagar utan erytrocyttransfusion). Den längsta trombocyttransfusionsfria perioden var 27 dagar (median) för non-responders. Hos de patienter som svarade var den längsta trombocyttransfusionsfria perioden 287 dagar (median). Den längsta erytrocyt-transfusionsfria perioden var 29 dagar (median) för non-responders. Hos de patienter som svarade var den längsta erytrocyt-transfusionsfria perioden 266 dagar (median).

Över 50 % av de patienter som svarade, och som var transfusionsberoende vid studiestart, hade >80 % minskning av både trombocyt- och erytrocyttransfusionsbehov jämfört med utgångsvärdet.

Preliminära resultat från en supporterande studie visar jämförbara resultat (studie ELT116826), som är en pågående, icke-randomiserad, fas II-, enarmad, öppen studie hos refraktära SAA-patienter. Data är begränsad till 21 av de planerade 60 patienterna där hematologiskt svar har rapporterats hos 52 % av patienterna efter 6 månader. Multilinjärt svar rapporterades hos 45 % av patienterna.

Pediatrisk population

Effekten av oral eltrombopag hos pediatriska patienter i åldrarna 2 till 17 år med refraktär/återfall i SAA (kohort A; n=14) eller behandlingsnaiva (kohort B; n=37) utvärderas i en pågående öppen, okontrollerad studie med patientanpassad dosökning (totalt N=51) (studie CETB115E2201) (se även avsnitt 4.2). Kohort A bestod av 14 patienter med refraktär (6 patienter) eller återfall av SAA (8 patienter). Dessa 14 patienter fick ett av två behandlingsalternativ: 1) eltrombopag plus häst-anti-tymocytglobulin (hATG)/cyklosporin A (CsA) eller 2) eltrombopag plus CsA. I kohort B behandlades 37 IST-naiva SAA-patienter med hATG och CsA i tillägg till eltrombopag. Behandlingsdurationen var 26 veckor med en uppföljningsperiod av 52 veckor.

Startdoser av eltrombopag var 25 mg dagligen hos patienter i åldersgruppen 1 till <6 år och 50 mg dagligen hos patienter i åldersgruppen 6 till <18 år, oberoende av etnisk bakgrund. Patientanpassad dosökning tilläts varannan vecka tills patienten hade antingen nått måltalet för trombocytantal eller nått den maximala dosen (150 mg), beroende på vilket som inträffade först.

Det primära målet var att karakterisera farmakokinetiken för eltrombopag vid den högsta individuella steady-state-dosen (se avsnitt 5.2). Sekundära effektmål var att bedöma den övergripande svarsfrekvensen (ORR) och svarsfrekvens för blodplättar (PRR) samt att utvärdera oberoende av transfusion av röda blodkroppar och trombocyter.

ORR definierades som andelen patienter som hade antingen ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR). CR definierades som att uppfylla kriterierna oberoende av transfusion av röda blodkroppar och trombocyter, normalt åldersjusterat hemoglobin, trombocytantal $>100 \times 10^9/l$ och absolut neutrofilantal $>1,5 \times 10^9/l$. PR definierades som att uppfylla minst två eller flera av följande kriterier: absolut retikulocytantal $>30 \times 10^9/l$, trombocytantal $>30 \times 10^9/l$, absolut neutrofilantal $>0,5 \times 10^9/l$ över baslinjen med transfusionsoberoende i minst 28 dagar för trombocyter och 56 dagar för röda blodkroppar (RBC). PRR definierades även som andelen patienter som hade antingen ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR). CR definierades som att uppfylla kriterierna trombocytantal $>100 \times 10^9/l$. PR definierades som att uppfylla kriteriet trombocytantal $>30 \times 10^9/l$.

Medianåldern för den totala populationen var 10 år (intervall: 2 till 17 år), 54,9 % av patienterna var män och 58,8 % var kaukasiska. Kroppsmaxindex (BMI) var i median 17,9 kg/m². 12 patienter var <6 år gamla och 39 patienter var i åldern 6 till <18 år.

ORR var 19,6 % vecka 12, 52,9 % vecka 26, 45,1 % vecka 52 och 45,1 % vecka 78 för samtliga patienter. ORR var generellt högre i kohort A än i kohort B (t.ex. 71,4 % mot 45,9 % vid vecka 26). PRR var 47,1 % vecka 12, 56,9 % vecka 26, 51,0 % vecka 52 och 49,0 % vecka 78.

Tjugoåtta (7 patienter i kohort A och 21 patienter i kohort B) av de 42 patienter som var RBC-transfusionsberoende vid baslinjen uppnådde transfusionsoberoende i minst 56 dagar under studien. Från och med brytpunkten för data (22 april-2022) var medianen för den längsta RBC-transfusionsfria perioden 264 dagar för 34 patienter (intervall: 58 till 1 074), 321 dagar (intervall: 185 till 860 dagar) för kohort A och 259 dagar (intervall: 58 till 1 074 dagar) för kohort B. Trettio (8 patienter i kohort A och 25 patienter i kohort B) av de 43 patienter som var trombocyttransfusionsberoende vid baslinjen uppnådde transfusionsoberoende i minst 28 dagar under studien. Vid brytpunkten för data var medianen för den längsta blodplättstransfusionsfria perioden 263 dagar (intervall: 34 till 1 067 dagar) för 40 patienter, 268 dagar (intervall: 36 till 860 dagar) för kohort A och 250 dagar (intervall: 34 till 1 067 dagar för kohort B).

Säkerhetsresultaten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för eltrombopag (se avsnitt 4.8).

Effektresultaten var inte tillräckliga för att dra slutsatser om effekten av eltrombopag hos pediatrika patienter med SAA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Uppgifter om koncentration-tid för eltrombopag i plasma som samlades in hos 88 patienter med ITP i studierna TRA100773A och TRA100773B kombinerades med uppgifter från 111 friska vuxna studiedeltagare i en farmakokinetisk populationsanalys. Skattningar av $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} för eltrombopag i plasma för ITP-patienter redovisas (tabell 12).

Tabell 12 Geometriskt medelvärde (95 % konfidensintervall) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos vuxna med ITP

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	AUC _(0-τ) ^a , µg.h/ml	C _{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)
^a AUC _(0-τ) och C _{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar.			

Koncentration-tid data för eltrombopag i plasma som samlats in från 590 patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna TPL103922/ENABLE 1 och TPL108390/ENABLE 2 kombinerades med data från patienter med HCV inskrivna i fas II-studien TPL102357 och friska vuxna i en populationsfarmakokinetisk analys. Plasmaeltrombopag C_{max} och AUC_(0-τ) som uppskattats för vuxna patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna presenteras för varje studerad dos i tabell 13.

Tabell 13 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för patienter med kronisk HCV

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	AUC _(0-τ) , µg.h/ml	C _{max} , µg/ml
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)
AUC _(0-τ) och C _{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar vid den högsta dosen för varje patient.			

Absorption och biotillgänglighet

Eltrombopag absorberas med en toppkoncentration 2 till 6 timmar efter oral administrering. Administrering av eltrombopag samtidigt med syranutraliserande medel och andra produkter som innehåller polyvalenta katjoner som t.ex. mejeriprodukter och mineraltillskott minskar signifikant eltrombopagexponeringen (se avsnitt 4.2). I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna gav eltrombopag pulver till oral suspension 22 % högre plasma-AUC_(0-∞) än filmdragerade tabletter. Den absoluta orala biotillgängligheten för eltrombopag efter administrering till människa har inte fastställts. Baserat på urinutsöndring och metaboliter som elimineras i feces uppskattades den orala absorptionen av läkemedelsrelaterat material efter administrering av en enkeldos på 75 mg eltrombopaglösning vara minst 52 %.

Distribution

Eltrombopag är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99,9 %), främst till albumin. Eltrombopag är ett substrat för BCRP, men inte ett substrat för P-glykoprotein eller OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag metaboliseras primärt via klyvning, oxidation och konjugation med glukuronsyra, glutation eller cystein. I en studie med radioaktiv isotop på människa svarade eltrombopag för cirka 64 % av AUC_{0-∞} för radioaktivt kol i plasma. Mindre metaboliter till följd av glukoronidering och oxidation detekterades även. *In vitro*-studier tyder på att CYP1A2 och CYP2C8 svarar för oxidativ

metabolisering av eltrombopag. Uridindifosfoglukoronyltransferas UGT1A1 och UGT1A3 svarar för glukuronidering och bakterier i nedre mag-tarmkanalen kan svara för metaboliseringen via klyvning.

Eliminering

Absorberad eltrombopag metaboliseras i hög grad. Den främsta vägen för utsöndring av eltrombopag är via feces (59 %) och 31 % av dosen påträffas i urinen som metaboliter. Oförändrad moderförening (eltrombopag) detekteras inte i urin. Oförändrat eltrombopag som utsöndras i feces svarar för cirka 20 % av dosen. Elimineringshalveringstiden i plasma för eltrombopag är cirka 21–32 timmar.

Farmakokinetiska interaktioner

Baserat på en humanstudie med radioaktivt märkt eltrombopag spelar glukoronidering en liten roll i metabolismen av eltrombopag. Humanstudier med levermikrosomer identifierade UGT1A1 och UGT1A3 som de enzymer som svarar för glukoronidering av eltrombopag. Eltrombopag var en hämmare av ett antal UGT-enzym *in vitro*. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med glukoronidering förväntas inte på grund av begränsat bidrag av individuella UGT-enzym i glukoronideringen av eltrombopag.

Cirka 21 % av en eltrombopagdos kan genomgå oxidativ metabolism. Humanstudier med levermikrosomer identifierade CYP1A2 och CYP2C8 som de enzymer som svarar för oxidation av eltrombopag. Eltrombopag hämmar eller inducerar inte CYP-enzym baserat på *in vitro*- och *in vivo*-uppgifter (se avsnitt 4.5).

In vitro-studier visar att eltrombopag är en hämmare av OATP1B1-transportören och en hämmare av BCRP-transportören och eltrombopag ökade exponeringen av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin i en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5). I kliniska studier med eltrombopag rekommenderades en dosreduktion av statiner med 50 %.

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink (se avsnitt 4.2 och 4.5).

In vitro-studier visade att eltrombopag inte är ett substrat för den organiska anjontransportörspolypeptiden, OATP1B1, utan är en hämmare av denna transportör (IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro*-studier visade också att eltrombopag är ett substrat och en hämmare till bröstcancerresistansprotein (IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt njurfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för eltrombopag 32 % till 36 % lägre hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion och 60 % lägre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 4.2). Effektiviteten och säkerheten av eltrombopag har inte fastställts hos patienter med både måttlig till svår nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt leverfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för eltrombopag 41 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 80 % till 93 % högre hos

patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av eltrombopag efter upprepad administrering utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 28 friska vuxna och 714 patienter med nedsatt leverfunktion (673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi). Av de 714 patienterna hade 642 lätt nedsatt leverfunktion, 67 måttligt nedsatt leverfunktion och 2 svårt nedsatt leverfunktion. Jämfört med friska frivilliga, hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion cirka 111 % (95 % KI: 45 % till 283 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion hade cirka 183 % (95 % KI: 90 % till 459 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden.

Eltrombopag bör därför inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.2 och 4.4). För patienter med HCV initieras eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen.

Etniskt ursprung

Inverkan av östasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (31 östasiater) och 88 patienter med ITP (18 östasiater). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade östasiatiska ITP-patienter cirka 49 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med icke-östasiatiska patienter, som främst var kaukasier (se avsnitt 4.2).

Inverkan av öst-/sydostasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 635 patienter med HCV (145 östasiater och 69 sydostasiater). Baserat på skattningar från denna populationsfarmakokinetiska analys hade öst-/sydostasiatiska patienter cirka 55 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden jämfört med patienter av med annan etnicitet vilka var övervägande kaukasier (se avsnitt 4.2).

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (14 kvinnor) och 88 patienter med ITP (57 kvinnor). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade kvinnliga ITP-patienter cirka 23 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med manliga patienter utan justering för skillnader i kroppsvikt.

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 635 patienter med HCV (260 kvinnor). Baserat på skattningar från modellen hade kvinnliga HCV-patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med manliga patienter.

Ålder

Inverkan av ålder på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 28 friska försökspersoner, 673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi i åldrarna 19 till 74 år. Det finns inga PK-data på användningen av eltrombopag till patienter över 75 år. Baserat på skattningar från modellen hade äldre (>65 år) patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med yngre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatriisk population (åldersgruppen 1–17 år)

Farmakokinetiken hos eltrombopag har utvärderats i två studier på 168 patienter med ITP som fick en dos dagligen, TRA108062/PETIT och TRA115450/PETIT-2. Skenbart clearance av eltrombopag i plasma efter peroral administrering (CL/F) ökade med ökad kroppsvikt. Inverkan av etniskt ursprung och kön på CL/F för eltrombopag i plasma var densamma hos pediatriiska och vuxna patienter. Öst-/sydostasiatiska pediatriiska ITP-patienter hade omkring 43 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma som icke-asiatiska patienter. Flickor med ITP hade ungefär 25 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma jämfört med pojkar.

De farmakokinetiska parametrarna för eltrombopag hos pediatriiska patienter med ITP redovisas i tabell 14.

Tabell 14 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos pediatriiska patienter med ITP (dosering 50 mg en gång dagligen)

Ålder	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12–17 år (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6–11 år (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1–5 år (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)
Data presenteras som geometriskt medelvärde (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ och $C_{\max}$ baseras på populations-PK post-hoc-estimat		

PK-data för eltrombopag i plasma som samlats in vid den högsta individuella steady state-dosen från 38 pediatriiska patienter med första linjen (kohort B) eller andra linjen (kohort A) SAA inkluderade i studien CETB115E2201 presenteras efter justering till en vanlig dos på 50 mg i tabell 15. Totalt sett var eltrombopag-clearance lägre och plasmaexponering högre för patienter i åldern 2 till <6 år jämfört med patienter i åldern 6 till <18 år.

Tabell 15 PK-parametrar för eltrombopag i steady-state i studien CETB115E2201, justerade till en dos på 50 mg, vid den högsta individuella dosen (Vecka 12 eller senare) utifrån kohort och åldersgrupp

Behandling	Åldersgrupp	Statistik	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)	C _{max} (µg/ml)
Kohort A (N=11)	2 till <6 år	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV% [†]		
	6 till <18 år	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV% [†]	63,8	58,2
Kohort B (N=27)	2 till <6 år	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV% [†]	65,6	40,6
	6 till <18 år	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV% [†]	52,6	47,2
Totalt antal patienter (N=38)	2 till <6 år	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV% [†]	64,9	42,2
	6 till < 18 år	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV% [†]	54,2	49,5
Kohort A: eltrombopag administrerad som andra linjens behandling, cohort B: eltrombopag administrerad som första linjens behandling				
* Geometriskt medelvärde				
† Geometrisk variationskoefficient (CV%)				

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering

Eltrombopag stimulerar inte trombocytproduktion hos möss, råttor eller hundar på grund av unik TPO-receptorspecificitet. Uppgifter från dessa djur modellerar därför inte fullständigt potentiella biverkningar som har samband med farmakologin för eltrombopag hos människa, inklusive reproduktions- och karcinogenicitetsstudierna.

Behandlingsrelaterade katarakter upptäcktes hos gnagare och var dos- och tidsberoende. Vid ≥ 6 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iakttogs katarakter hos möss efter 6 veckors och råttor efter 28 veckors dosering. Vid ≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iakttogs katarakter hos möss efter 13 veckors och hos råttor efter 39 veckors dosering. Vid icke-tolererade doser till ej använda juvenila råttor som doserades från dag 4–32 (ungefär motsvarande ett 2-årigt barn i slutet av doseringsperioden) sågs okulär grumling (ingen histologisk undersökning utförd) vid 9 gånger den maximala humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag, baserat på AUC. Katarakt observerades dock inte hos juvenila råttor som fick tolererade doser vid 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter, baserat på AUC. Katarakter har inte iakttagits hos vuxna hundar efter 52 veckors dosering vid 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Renal tubulär toxicitet iaktogs i studier med en varaktighet på upp till 14 dagar på möss och råttor vid exponeringar som i allmänhet förknippades med morbiditet och mortalitet. Tubulär toxicitet iaktogs även i en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på möss vid doser på 25, 75 och 150 mg/kg/dag. Effekterna var mindre allvarliga vid lägre doser och karakteriserades av ett spektrum av regenerativa förändringar. Exponeringen vid den lägsta dosen var 1,2 eller 0,8 gånger den humana kliniska exponeringen baserat på AUC hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 0,6 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC. Njureffekter iaktogs inte hos råttor efter 28 veckor eller hos hundar efter 52 veckor vid exponeringar 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Hepatocytdegeneration och/eller -nekros, ofta åtföljt av förhöjda leverenzymerna i serum, iaktogs hos möss, råttor och hundar vid doser som förknippades med morbiditet och mortalitet eller som tolererades dåligt. Inga levereffekter iaktogs efter kronisk dosering hos råttor (28 veckor) och hos hundar (52 veckor) vid 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Vid dåligt tolererade doser hos råttor och hundar (>10 eller 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och >4 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) iaktogs minskade antal retikulocyter och regenerativ erytroid hyperplasi i benmärgen (endast råttor) i kortvariga studier. Det fanns inga anmärkningsvärda effekter på mängden röda blodkroppar eller antal retikulocyter efter dosering i upp till 28 veckor hos råttor, 52 veckor hos hundar och 2 år hos möss eller råttor vid maximalt tolererade doser, som var 2 till 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ≤2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Endostal hyperostosis iaktogs i en 28 veckors toxicitetsstudie på råttor vid en icke-tolererad dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger respektive 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC). Inga benförändringar iaktogs hos möss eller råttor efter livstidsexponering (2 år) vid 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Eltrombopag var inte karcinogent hos möss vid doser upp till 75 mg/kg/dag eller hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (exponeringar upp till 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Eltrombopag var inte mutagen eller klastogen i en bakteriell mutationsanalys eller i två *in vivo*-analyser av råttor (mikronukleär och icke schemalagd DNA-syntes, 10 gånger respektive 8 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på C_{max}). I *in vitro*-analysen av muslymfom var eltrombopag marginellt positivt (<3-faldig ökning av mutationsfrekvens). Dessa *in vitro*- och *in vivo*-fynd tyder på att eltrombopag inte utgör någon genotoxisk risk för människor.

Reproduktionstoxicitet

Eltrombopag påverkade inte kvinnlig fertilitet, tidig embryoutveckling eller embryofetal utveckling hos råttor vid doser upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika (12–17 år) ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska

exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Det fanns heller ingen effekt på embryofetal utveckling hos kaniner vid doser upp till 150 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (0,3 till 0,5 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vid en maternell toxisk dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) till råttor förknippades dock eltrombopagbehandling med embryoletalitet (ökad förlust av pre- och post-implantation), minskad fetal kroppsvikt och gravid livmodervikt i studien av kvinnlig fertilitet och låg förekomst av halsrevben och minskad fetal kroppsvikt i studien av den embryofetala utvecklingen. Eltrombopag bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret (se avsnitt 4.6). Eltrombopag påverkade inte manlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (3 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). I studien av pre- och post-natal utveckling hos råttor fanns inga oönskade effekter på dräktighet, födande eller laktation hos F₀-honrättor vid maternellt icke-toxiska doser (10 och 20 mg/kg/dag) och inga effekter på tillväxt, utveckling, neurobeteende- eller reproduktionsfunktion hos avkomman (F₁). Eltrombopag detekterades i plasman hos alla F₁-rättungar under hela den 22 timmar långa provtagningsperioden efter administrering av läkemedel till F₀-modern, vilket tyder på att rättungen troligtvis exponerades för eltrombopag via laktation.

Fototoxicitet

In vitro-studier med eltrombopag tyder på en potentiell fototoxicitetsrisk. Hos gnagare fanns det dock inget bevis för kutan fototoxicitet (10 respektive 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) eller okulär fototoxicitet (≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vidare visade en klinisk farmakologistudie med 36 studiedeltagare inget bevis för ökad fotosensitivitet efter administrering av eltrombopag 75 mg. Detta mättes med fördröjt fototoxiskt index. En potentiell risk för fotoallergi kan likväl inte uteslutas, eftersom ingen specifik preklinisk studie kunde genomföras.

Juvenila djurstudier

Vid ej tolererade doser hos råttor före avvänjning observerades okulär grumling. Vid tolererade doser observerades ingen okulär grumling (se ovanstående avsnitt "Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering"). Sammanfattningsvis kan man, med hänsyn till exponeringsmarginalerna baserat på AUC, inte utesluta en risk för eltrombopagrelaterad katarakt hos barn. Inga resultat hos juvenila råttor tyder på en större risk för toxicitet med eltrombopagbehandling hos pediatrika än hos vuxna ITP-patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Mikrokristallin cellulosa

Povidon

Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Makrogol 400 (E1521)
Polysorbat 80 (E433)
Titandioxid (E171)

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172)
Makrogol 400 (E1521)
Titandioxid (E171)

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Mikrokristallin cellulosa
Povidon
Natriumstärkelseglykolat

Tablettdragering

Hypromellos (E464)
Röd järnoxid (E172)
Svart järnoxid (E172)
Makrogol 400 (E1521)
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Filmdragerade tabletter

Aluminiumblister (PA/Alu/PVC/Alu) i en kartong innehållande 14 eller 28 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

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

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

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

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

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

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 mars 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revolade 25 mg pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension

Rödbrunt till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Revolade är avsett för behandling av vuxna patienter med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Revolade är avsett för behandling av pediatrika patienter från 1 års ålder med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) med duration 6 månader eller längre från diagnos och som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Revolade är avsett för vuxna patienter med kronisk hepatit C-virus (HCV)-infektion för behandling av trombocytopeni, i fall där låga trombocytnivåer är den huvudsakliga faktorn som förhindrar initieringen eller begränsar möjligheten att bibehålla optimal interferon-baserad terapi (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Revolade är avsett för vuxna patienter med förvärvad svår aplastisk anemi (SAA) som antingen är refraktära mot tidigare immunsuppressiv behandling eller tungt förbehandlade och för vilka för hematopoetisk stamcellstransplantation är olämpligt (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Eltrombopagbehandlingen bör initieras och fortgå under övervakning av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar eller behandling av kronisk hepatit C och dess komplikationer.

Dosering

Dosen av eltrombopag ska anpassas individuellt baserat på patientens trombocytantal. Behandlingsmålet med eltrombopag ska inte vara att normalisera antalet trombocyter.

Pulver till oral suspension kan leda till högre eltrombopagexponering än tabletter (se avsnitt 5.2). När man går över från tabletter till pulver för oral suspension ska trombocytantalet kontrolleras varje vecka i 2 veckor.

Immunologisk (primär) trombocytopeni

Den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att uppnå och bibehålla antalet trombocyter till $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ska användas. Dosjusteringar är baserade på svaret i trombocytantal. Eltrombopag får inte användas för att normalisera antalet trombocyter. I kliniska studier ökade antalet trombocyter generellt inom 1 till 2 veckor efter påbörjad behandling med eltrombopag och minskade inom 1 till 2 veckor efter avslutad behandling.

Vuxna samt pediatrik population i ålder 6 till 17 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatiskt ursprung, bör behandlingen med eltrombopag inledas med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population i ålder 1–5 år

Den rekommenderade startdosen av eltrombopag är 25 mg en gång dagligen.

Övervakning och dosjustering

Efter att behandling med eltrombopag inletts ska dosen justeras så att ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ erhålls och bibehålls, för att minska blödningsrisken. En daglig dos på 75 mg får inte överskridas.

Hematologiska prover och leverprover bör kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i tabell 1. Under behandlingen med eltrombopag ska fullständigt blodstatus, inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk, bedömas varje vecka tills ett stabilt trombocytantal ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ i minst 4 veckor) har uppnåtts. Fullständig blodstatus med trombocytantal och perifert blodutstryk bör utföras varje månad därefter.

Tabell 1 Dosjusteringar av eltrombopag hos ITP-patienter

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
$< 50\,000/\mu\text{l}$ efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 75 mg/dag*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag och/eller samtidig ITP-behandling för att bibehålla ett trombocytantal som förhindrar eller minskar blödning.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor så att effekterna kan bedömas av denna och eventuella följande dosjusteringar*.
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Upphör med eltrombopag. Öka frekvensen för trombocytövervakningen till två gånger i veckan. När trombocytantalet är $\leq 100\,000/\mu\text{l}$ inleds terapin igen med en daglig dos minskad med 25 mg.
* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång varannan dag ökas dosen till 25 mg en gång dagligen.	
♦ För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen bör man överväga att dosera antingen 12,5 mg en gång dagligen eller 25 mg en gång varannan dag.	

Eltrombopag kan administreras som tillägg till andra ITP-läkemedel. Doseringen för samtidiga ITP-läkemedel bör ändras beroende på vad som är medicinskt lämpligt så att för kraftiga öknings av trombocytantalet undviks under behandlingen med eltrombopag.

Det är nödvändigt att vänta i minst 2 veckor och observera effekten av en dosjustering på patientens trombocytsvar innan en ytterligare dosjustering övervägs.

Standarddosjusteringen av eltrombopag, antingen minskning eller ökning, bör vara 25 mg en gång dagligen.

Utsättning

Behandlingen med eltrombopag ska sättas ut om trombocytantalet inte ökar till en nivå som är tillräcklig för att undvika kliniskt betydelsefulla blödningar efter 4 veckors eltrombopagbehandling med 75 mg en gång dagligen.

Patienten ska regelbundet utvärderas kliniskt och fortsättning av behandlingen ska beslutas på individuell basis av den behandlande läkaren. För icke-splenektomerade patienter ska detta innefatta utvärdering avseende splenektomi. Trombocytopeni kan återkomma vid utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.4).

Kronisk hepatit C (HCV) -associerad trombocytopeni

När eltrombopag ges i kombination med antivirala läkemedel hänvisas till den fullständiga produktresumén för respektive samtidigt givet läkemedel för utförliga uppgifter om relevant säkerhetsinformation eller kontraindikationer.

I kliniska studier började antalet trombocyter generellt öka inom 1 vecka efter påbörjad behandling med eltrombopag. Målet med behandlingen med eltrombopag bör vara att uppnå den miniminivå för antalet trombocyter som behövs för att inleda antiviral terapi, i enlighet med rekommendationer i klinisk praxis. Under antiviral terapi bör syftet med behandlingen vara att hålla trombocytantalet på en nivå som förhindrar risken för blödningskomplikationer vanligen runt 50 000-75 000/ μ l. Trombocytantal >75 000/ μ l bör undvikas. Den lägsta dosen av eltrombopag som behövs för att uppnå målen bör användas. Dosjusteringar baseras på svaret i trombocytantal.

Initial dosering

Behandlingen bör initieras med eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen. Ingen dosjustering är nödvändig hos HCV-patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst eller patienter med lätt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2).

Övervakning och dosjustering

Dosen eltrombopag ska justeras stegvis med 25 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå det trombocytantal som krävs för att initiera antiviral terapi. Trombocytantalet bör övervakas varje vecka innan antiviral terapi påbörjas. Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosjusteringar av eltrombopag bör därför undvikas (se tabell 2).

Under antiviral terapi ska eltrombopagdosen justeras enligt behov för att undvika dosreduktion av peginterferon på grund av minskat antal trombocyter vilket kan öka risken för blödningar (se tabell 2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under antiviral terapi tills ett stabilt trombocytantal uppnås, vanligen runt 50 000-75 000/ μ l. Fullständig blodstatus inklusive trombocytantal och perifert blodutstryk bör erhållas varje månad därefter. Dosreduktion på den dagliga dosen med 25 mg bör övervägas om trombocytantalet överskrider det önskade målantalet. Det är rekommenderat att vänta 2 veckor med att bedöma effekterna av detta och eventuella fortsatta dosjusteringar.

En dos på 100 mg eltrombopag en gång dagligen får inte överskridas.

Tabell 2 Dosjusteringar av eltrombopag till HCV-patienter under antiviral terapi

Antal trombocyter	Dosjustering eller svar
<50 000/ μ l efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 25 mg till högst 100 mg/dag
$\geq$ 50 000/ μ l till $\leq$ 100 000/ μ l	Använd den lägsta möjliga dosen av eltrombopag för att undvika dosreduktion av peginterferon
>100 000/ μ l till $\leq$ 150 000/ μ l	Minska den dagliga dosen med 25 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar*
>150 000/ μ l	Avbryt behandlingen med eltrombopag, öka frekvensen av trombocytövervakningen till 2 gånger/vecka. När trombocytantalet är $\leq$ 100 000/ μ l, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 25 mg*.
* För patienter som tar 25 mg eltrombopag en gång dagligen, bör man överväga att återuppta behandlingen med 25 mg varannan dag. ♦ Vid initiering av antiviral terapi kan trombocytantalet sjunka, direkta dosreduktioner av eltrombopag bör därför undvikas.	

Utsättning

Om inte önskade trombocytnivåer har uppnåtts efter 2 veckors behandling med 100 mg eltrombopag, bör eltrombopag sättas ut.

Eltrombopagbehandlingen bör avslutas när den antivirala terapin avbryts om inte annat kan motiveras. Överdrivet svar i trombocytantal, eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning.

Svår aplastisk anemi

Initial dosering

Eltrombopag ska initieras med en dos på 50 mg en gång dagligen. För patienter av öst-/sydostasiatisk härkomst ska eltrombopag initieras med en reducerad dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Behandlingen ska inte påbörjas när patienten har befintliga cytogenetiska abnormiteter i kromosom 7.

Övervakning och dosjustering

Hematologiskt svar kräver dositering, i allmänhet upp till 150 mg, vilket kan ta upp till 16 veckor efter påbörjad eltrombopagbehandling (se avsnitt 5.1). Eltrombopagdosen ska justeras stegvis med 50 mg varannan vecka enligt behov för att uppnå målet om ett trombocytantal på $\geq$ 50 000/ μ l. För patienter som tar 25 mg en gång dagligen ska dosen ökas till 50 mg en gång dagligen innan dosen ökas stegvis med 50 mg. En dos på 150 mg dagligen får inte överskridas. Hematologiska prover och leverprover ska kontrolleras regelbundet under hela behandlingen med eltrombopag och doseringen för eltrombopag ska ändras baserat på trombocytantal enligt beskrivningen i tabell 3.

Tabell 3 Dosjusteringar av eltrombopag hos patienter med svår aplastisk anemi

Trombocytantal	Dosjustering eller svar
<50 000/ μ l efter minst 2 veckors behandling	Öka den dagliga dosen med 50 mg till högst 150 mg/dag. För patienter som tar 25 mg en gång dagligen ska dosen ökas till 50 mg en gång dagligen innan dosen ökas stegvis med 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Använd lägsta dos av eltrombopag för att bibehålla trombocytantalet.
$>150\,000/\mu\text{l}$ till $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Minska den dagliga dosen med 50 mg. Vänta 2 veckor för att utvärdera effekten av detta och eventuella efterföljande dosjusteringar.
$>250\,000/\mu\text{l}$	Avbryt behandlingen med eltrombopag under åtminstone en vecka. När trombocytantalet är $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, återuppta behandlingen med den dagliga dosen minskad med 50 mg.

Gradvis nedtrappning av dosen vid trilinjär (vita blodkroppar, röda blodkroppar, trombocyter) respons

För patienter som uppnår trilinjär respons, inklusive transfusionsoberoende, som varar åtminstone 8 veckor kan eltrombopagdosen minskas med 50 %.

Om antalet förblir stabilt efter 8 veckor med reducerad dos, ska eltrombopag sättas ut och blodstatus övervakas. Om trombocytantalet sjunker till $<30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin sjunker till $<9\text{ g/dl}$ eller absolut neutrofilantal (ANC) till $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, kan eltrombopag återinsättas med tidigare effektiv dos.

Utsättning

Behandlingen ska sättas ut om inget hematologiskt svar har inträffat efter 16 veckors behandling med eltrombopag. Om nya cytogenetiska abnormiteter upptäcks, ska det utvärderas om fortsatt eltrombopagbehandling är lämplig (se avsnitt 4.4 och 4.8). Överdrivet svar i trombocytantal (enligt beskrivningen i tabell 3), eller avvikelser i viktiga levertester kräver också utsättning av eltrombopag (se avsnitt 4.8).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering behövs hos patienter med nedsatt njurfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och under noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Eltrombopag bör inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.4).

Om användning av eltrombopag anses nödvändig hos patienter med ITP och som har nedsatt leverfunktion, ska startdosen vara 25 mg en gång dagligen. Efter påbörjad eltrombopagbehandling hos patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 3 veckor observeras innan dosen höjs.

Ingen dosjustering krävs för trombocytopena patienter med kronisk HCV och lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≤ 6). Hos patienter med kronisk HCV och patienter med SAA och nedsatt leverfunktion bör eltrombopagbehandlingen initieras med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2). Efter initiering av eltrombopag till patienter med nedsatt leverfunktion ska ett intervall på 2 veckor observeras innan dosen höjs.

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive leverdekomensation och tromboemboliska händelser (TEEs), hos trombocytopena patienter med avancerad kronisk leversjukdom som behandlas med eltrombopag antingen som förberedelse inför invasiva procedurer eller HCV-patienter som genomgår antiviral behandling (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Äldre

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av eltrombopag till patienter med ITP i åldrarna 65 år och äldre och ingen klinisk erfarenhet till patienter med ITP över 85 år. I de kliniska studierna av eltrombopag iaktogs totalt sett inga kliniskt signifikanta skillnader i säkerhet för eltrombopag mellan patienter som var minst 65 år gamla och yngre patienter. Annan rapporterad klinisk erfarenhet har inte identifierat skillnader i svar mellan äldre och yngre patienter, men större känslighet hos vissa äldre personer kan inte uteslutas (se avsnitt 5.2).

Det finns begränsade data på användningen av eltrombopag till patienter med HCV och SAA över 75 år. Försiktighet bör iakttas hos dessa patienter (se avsnitt 4.4).

Öst-/sydostasiatiska patienter

För vuxna och pediatrika patienter med öst-/sydostasiatiskt ursprung inklusive de med nedsatt leverfunktion, bör eltrombopagbehandlingen inledas med en dos på 25 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).

Övervakning av patientens trombocytantal ska fortsätta och standardkriterierna för ytterligare dosmodifiering följas.

Pediatrik population

Revolade rekommenderas inte till barn under 1 års ålder med ITP på grund av otillräckliga data om säkerhet och effekt.

Säkerhet och effekt för eltrombopag har inte fastställts hos barn och ungdomar (<18 år) med kronisk HCV-relaterad trombocytopeni. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för eltrombopag har inte fastställts för barn i åldern (<18 år) med SAA. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringssätt (se avsnitt 6.6)

Oral användning.

Suspensionen ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter intag av produkter som innehåller polyvalenta katjoner (t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen eller zink), såsom antacida, mejeriprodukter (eller andra livsmedel som innehåller kalcium) eller mineraltillskott (se avsnitt 4.5 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot eltrombopag eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Det finns en ökad risk för biverkningar, inklusive livshotande leverdekomensation och tromboemboliska händelser, hos trombocytopena HCV-patienter med avancerad kronisk leversjukdom, vilken definieras av låga albuminnivåer ≤ 35 g/l eller model for end stage liver disease (MELD) poäng ≥ 10 , när de behandlas med eltrombopag i kombination med interferonbaserad terapi. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår bibehållen virologisk respons (SVR) jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinje-albumin ≤ 35 g/l) jämfört med gruppen totalt. Hos dessa patienter bör behandling med eltrombopag endast initieras av läkare med erfarenhet av behandling av avancerad HCV, och endast när risken för trombocytopeni eller utebliven antiviral terapi nödvändiggör behandlingen. Om behandlingen anses kliniskt indicerad, krävs noggrann övervakning av dessa patienter.

Kombination med direktverkande antivirala medel

Säkerhet och effekt har inte fastställts i kombination med direktverkande antivirala medel som godkänts för behandling av kronisk hepatit C-infektion.

Risk för levertoxicitet

Administrering av eltrombopag kan orsaka onormal leverfunktion och svår levertoxicitet, som kan vara livshotande (se avsnitt 4.8).

Alaninaminotransferas (ALAT), aspartataminotransferas (ASAT) och bilirubin i serum ska bestämmas innan eltrombopagbehandlingen inleds, varannan vecka under dosjusteringsfasen och varje månad efter att en stabil dos fastställts. Eltrombopag hämmar UGT1A1 och OATP1B1, vilket kan leda till indirekt hyperbilirubinemi. Vid förhöjt bilirubinvärde ska fraktionering utföras. Onormala levervärden i serum ska kontrolleras med upprepade prover inom 3 till 5 dagar. Om de onormala värdena bekräftas ska de övervakas med fortsatta leverprover tills de försvinner, stabiliseras eller återgår till baslinjenivåerna. Eltrombopag ska sättas ut om ALAT-nivåerna ökar (≥ 3 gånger den övre gränsen för normalt [$\times$ ULN]) hos patienter med normal leverfunktion, eller ≥ 3 gånger baslinjenivån eller >5 gånger ULN (det lägsta värdet ska väljas som gräns) hos patienter med förhöjning i transaminaser före behandling) och är:

- progressiva eller
- ihållande under ≥ 4 veckor eller
- åtföljs av ökat direkt bilirubin eller
- åtföljs av kliniska symtom på leverskada eller bevis på hepatisk dekomensation.

Försiktighet ska iakttas när eltrombopag administreras till patienter med leversjukdom. Hos ITP- och SAA-patienter ska en lägre startdos eltrombopag användas och noggrann övervakning ska utföras vid administrering till patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

Leverdekomensation (vid användning med interferon)

Leverdekomensation hos patienter med kronisk hepatit C: Övervakning krävs hos patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen.

Patienter med kronisk HCV med levercirros kan löpa risk för leverdekomensation vid behandling med alfa-interferon. I två kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, inträffade leverdekomensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopagarmen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekomensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Dessutom var nyttan av behandlingen beträffande andelen som uppnår SVR jämfört med placebo blygsam hos dessa patienter (särskilt för dem med baslinjealbumin ≤ 5 g/l) jämfört med gruppen totalt. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant

överbäggande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noga överbakas för tecken och symtom på leverdekomensation. Se respektive produktresumé för interferon gällande utsättningskriterier. Eltrombopag bör avslutas om den antivirala behandlingen avbryts på grund av leverdekomensation.

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV som fick interferon-baserad terapi (n=1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogrupper TEE. Rapporterade trombotiska/tromboemboliska komplikationer inkluderade både venösa och arteriella händelser. Majoriteten av TEE var inte allvarliga och återställda vid slutet av studien. Trombos i vena portae var den vanligaste tromboemboliska händelsen i båda behandlingsgrupperna (2 % för patienter behandlade med eltrombopag jämfört med <1 % för placebo). Inget specifikt tidsmässigt samband mellan behandlingens början och de tromboemboliska händelserna observerades. Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter. Eltrombopag bör endast ges till dessa patienter efter noggrant överbäggande av de förväntade fördelarna jämfört med riskerna. Patienterna bör överbakas noga för tecken och symtom på TEE.

Risken för tromboemboliska händelser har befunnits vara förhöjd hos patienter med kronisk leversjukdom som behandlats med 75 mg eltrombopag en gång dagligen i 2 veckor som förberedelse för invasiva åtgärder. Sex av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser (alla i vena portae-systemet) och två av 145 patienter (1 %) i placebogrupper fick tromboemboliska händelser (en i vena portae-systemet och en myokardinfarkt). Hos fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag inträffade den trombotiska komplikationen vid trombocytnivåer $>200\ 000/\mu\text{l}$ och inom 30 dagar efter sista dosen eltrombopag. Eltrombopag är inte indicerat för behandling av trombocytopeni hos patienter med kronisk leversjukdom som förberedelse inför invasiva ingrepp.

I kliniska studier med eltrombopag vid ITP observerades tromboemboliska händelser vid låga och normala trombocytantal. Försiktighet bör iaktas när eltrombopag ges till patienter med kända riskfaktorer för tromboembolism, inklusive men ej begränsat till, nedärvda (t.ex. faktor V Leiden) eller förvärvade riskfaktorer (t.ex. ATIII-brist, antifosfolipidsyndrom), hög ålder, patienter med långa perioder av orörlighet, maligniteter, preventivmedel och hormonbehandling, kirurgi/trauma, fetma och rökning. Trombocytantalet ska överbakas noggrant och en reduktion av dosen eller avbrytande av eltrombopagbehandling bör tas i beaktande om trombocytantalet överskrider målnivåerna (se avsnitt 4.2). Nyttarisk-balansen ska överbäggas hos patienter med risk för TEE av någon etiologi.

Inget fall av TEE identifierades under en klinisk studie vid refraktär SAA, men risken för dessa händelser kan inte uteslutas i denna patientpopulation på grund av det begränsade antalet exponerade patienter. Eftersom den högsta tillåtna dosen är indicerad för patienter med SAA (150 mg/dag) och på grund av reaktionens art, kan TEE förväntas i denna patientpopulation.

Eltrombopag bör inte användas till ITP-patienter med nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5), såvida inte den förväntade nyttan överbägger risken för trombos i vena portae. När behandlingen anses lämplig till patienter med nedsatt leverfunktion ska försiktighet iaktas vid administrering av eltrombopag (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Blödning efter utsättning av eltrombopag

Det är sannolikt att trombocytopenin återkommer hos ITP-patienter när behandlingen med eltrombopag sätts ut. Efter utsättning av eltrombopag återgår trombocytantalet till baslinjenivåer inom 2 veckor hos majoriteten av patienter, vilket ökar blödningsrisken och kan i vissa fall leda till blödning. Denna risk ökar om eltrombopagbehandlingen sätts ut när antikoagulan eller

trombocytaggregationshämmande medel används. Om behandlingen med eltrombopag sätts ut, rekommenderas att ITP-behandling påbörjas igen enligt aktuella behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinsk behandling kan innebära utsättning av antikoagulans- och/eller trombocyttaggregationshämmande terapi, reversering av antikoagulation eller trombocytstöd. Trombocytantalet måste övervakas varje vecka i 4 veckor efter att eltrombopag satts ut.

I kliniska studier vid HCV, har en högre förekomst av gastrointestinal blödning, inklusive allvarliga och dödliga fall rapporterats efter utsättning av peginterferon, ribavirin, och eltrombopag. Efter avslutad behandling, bör patienter övervakas för eventuella tecken eller symtom på gastrointestinal blödning.

Bildande av retikulin i benmärg och risk för benmärgsfibros

Eltrombopag kan öka risken för utveckling eller progression av retikulinfibrer i benmärgen. Relevansen av detta fynd har, liksom för andra trombopoetinreceptoragonister (TPO-R), ännu inte fastställts.

Innan behandling med eltrombopag inleds ska perifert blodutstryk undersökas nog så att en baslinjenivå fastställs för cellulära morfologiska abnormiteter. Efter identifiering av en stabil eltrombopagdos ska fullständigt blodstatus inklusive differentialräkning av vita blodkroppar utföras varje månad. Om omogna eller dysplastiska celler iaktas ska perifera blodutstryk undersökas med avseende på nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter (t.ex. droppformade och kärnförsedda blodkroppar, omogna vita blodkroppar) eller cytopeni(er). Om patienten utvecklar nya eller förvärrade morfologiska abnormiteter eller cytopeni(er) ska behandlingen med eltrombopag sättas ut och en benmärgsbiopsi inkluderande färgning för fibros övervägas.

Progression av existerande myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Det finns en teoretisk risk för att TPO-R-agonister kan stimulera progression av existerande hematologiska maligniteter som t.ex. MDS. TPO-R-agonister är tillväxtfaktorer som leder till trombopoetisk stamcellsexpansion, differentiering och trombocytproduktion. TPO-R uttrycks i huvudsak på ytan av myeloida celler.

I kliniska studier med en TPO-R-agonist till patienter med MDS, har fall av övergående ökning i antalet blastceller observerats och fall av progression av MDS-sjukdomen till akut myeloisk leukemi (AML) har rapporterats.

ITP- eller SAA-diagnosen hos vuxna och äldre patienter ska bekräftas genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni, framför allt måste diagnosen MDS uteslutas. Benmärgsaspiration och biopsi bör övervägas under sjukdomens förlopp och behandling, framförallt hos patienter över 60 år, patienter med systemiska symtom eller avvikande statusfynd som t.ex. ökat antal perifera blastceller.

Effekten och säkerheten för Revolade har inte fastställts för behandling av trombocytopeni på grund av MDS. Revolade ska inte användas utanför kliniska studier för behandling av trombocytopeni på grund av MDS.

Cytogenetiska abnormiteter och progression till MDS/AML hos patienter med SAA

Cytogenetiska abnormiteter kan inträffa hos SAA-patienter. Det är inte känt om eltrombopag ökar risken för cytogenetiska abnormiteter hos patienter med SAA. I den kliniska fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenetisk abnormitet var 2,9 månader.

I en klinisk fas II-studie vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogeniska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

I kliniska studier med eltrombopag vid SAA diagnostiserades 4 % av patienterna (5/133) med MDS. Mediantiden till diagnos var 3 månader efter påbörjad eltrombopagbehandling.

För SAA-patienter refraktära mot eller tungt förbehandlade med tidigare immunsuppressiv behandling rekommenderas benmärgsundersökning med aspiration för cytogenetik innan insättning av eltrombopag, efter 3 månaders behandling och ytterligare 6 månader senare. Om nya cytogeniska abnormiteter upptäcks, ska noggrant övervägas om fortsatt behandling med eltrombopag är lämplig.

Ögonförändringar

Katarakt iakttogs i toxikologistudier av eltrombopag hos gnagare (se avsnitt 5.3). I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV, som fick interferonterapi (n=1 439), rapporterades progression av existerande baslinje-katarakt eller fall av katarakt hos 8 % av eltrombopaggruppen och 5 % av placebogruppen. Blödningar uppstod på ytan av näthinnan (preretinal), under näthinnan (subretinal) eller i den retinala vävnaden. Rutinmässig oftalmologisk uppföljning av patienterna rekommenderas.

QT/QTc-förlängning

En QTc-studie på friska försökspersoner som fick 150 mg eltrombopag per dag visade inte någon kliniskt signifikant effekt på hjärtrepolarisationen. QTc-förlängning har rapporterats i kliniska studier på patienter med ITP och trombocytopena patienter med HCV. Den kliniska betydelsen av dessa QTc-förlängningar är okänd.

Uteblivet svar på eltrombopag

Uteblivet svar eller misslyckande att bibehålla ett trombocytsvar med eltrombopagbehandling inom det rekommenderade doseringsintervallet ska föranleda en sökning av orsaksfaktorer, bland annat förhöjt benmärgsretikulin.

Pediatrik population

Ovanstående varningar och försiktighet för ITP gäller också för den pediatrika populationen.

Påverkan på laboratorietester

Eltrombopag är starkt färgat och därmed finns risk för att vissa laboratorietester störs. Missfärgning av serum och påverkan av totalnivåer vid bilirubin- och kreatinintestning har rapporterats hos patienter som tagit Revolade. Om laboratorieresultaten och de kliniska observationerna är inkonsekventa kan omtestning med hjälp av en annan metod bidra till att validera resultatet.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av eltrombopag på andra läkemedel

HMG-CoA-reduktashämmare

Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 5 dagar med en enkeldos på 10 mg av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin till 39 friska vuxna studiedeltagare ökade

plasmaresuvastatin $C_{\max}$ 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) och $AUC_{0-\infty}$ 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Interaktioner förväntas även med andra HMG-CoA-reduktashämmare, bland annat atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin och simvastatin. Vid samtidig tillförsel med eltrombopag bör en reducerad dos av statiner övervägas och statinbiverkningar bör noga övervakas (se avsnitt 5.2).

OATP1B1- och BCRP-substrater

Samtidig administrering av eltrombopag och OATP1B1- (t.ex. metotrexat) och BCRP-substrater (t.ex. topotekan och metotrexat) ska ske med försiktighet.

Cytokrom P450-substrater

I studier som använde humana levermikrosomer visade eltrombopag (upp till 100 μ M) ingen hämning *in vitro* av CYP450-enzymerna 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 och 4A9/11 och var en hämmare av CYP2C8 och CYP2C9 enligt bestämning med hjälp av paklitaxel och diklofenak som undersökningssubstrat. Administrering av eltrombopag 75 mg en gång dagligen i 7 dagar till 24 friska manliga studiedeltagare hämmade eller inducerade inte metabolism av undersökningssubstrat för 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) eller 3A4 (midazolam) hos människa. Inga kliniskt signifikanta interaktioner förväntas när eltrombopag och CYP450-substrat samadministreras.

HCV-proteashämmare

Dosjustering behövs inte när eltrombopag administreras samtidigt med antingen telaprevir eller boceprevir. Samtidig tillförsel av en enkeldos eltrombopag 200 mg med telaprevir 750 mg var 8:e timme ändrade inte plasmanivåerna av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeldos eltrombopag 200 mg med boceprevir 800 mg var 8:e timme ändrade inte $AUC_{(0-\tau)}$ för boceprevir i plasma, men ökade $C_{\max}$ med 20 % och minskade $C_{\min}$ med 32 %. Den kliniska relevansen för minskningen av $C_{\min}$ har inte fastställts. Ökad klinisk och laboriemässig övervakning för HCV-suppression rekommenderas.

Effekter av andra läkemedel på eltrombopag

Ciklosporin

Samtidig administrering av eltrombopag med 200 mg och 600 mg ciklosporin (BCRP hämmare) minskar eltrombopagexponeringen. Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin minskade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 25 % respektive 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin minskade $C_{\max}$ och $AUC_{0-\infty}$ hos eltrombopag med 39 % respektive 24 %. Baserat på patientens svar i trombocytantal kan eltrombopagdosen justeras under behandlingen (se avsnitt 4.2). Trombocytantalet bör övervakas varje vecka under minst 2 till 3 veckor när eltrombopag administreras samtidigt med ciklosporin. Eltrombopagdosen kan behöva ökas baserat på trombocytantalet.

Polyvalenta katjoner (katering)

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink. Administrering av en enkeldos eltrombopag 75 mg tillsammans med ett antacida med polyvalent katjon (1 524 mg aluminiumhydroxid och 1 425 mg magnesiumkarbonat) minskade plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) och $C_{\max}$ med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag ska tas minst två timmar före eller fyra timmar efter produkter såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltillskott som innehåller polyvalenta katjoner för att undvika signifikant minskning av eltrombopagabsorptionen till följd av katering (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Samtidig administrering av eltrombopag och lopinavir/ritonavir kan göra att koncentrationen av eltrombopag minskar. En studie av 40 friska frivilliga försökspersoner visade att samtidig administrering av en enkeldos på 100 mg eltrombopag med upprepad dos lopinavir/ritonavir om 400/100 mg två gånger dagligen resulterade i en minskning av plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % KI: 6,6 %, 26,6 %). Försiktighet ska därför iakttas när eltrombopag samadministreras med lopinavir/ritonavir. Trombocytantalet ska övervakas noga så att det säkerställs att eltrombopagdoserna hanteras på lämpligt medicinskt sätt när behandling med lopinavir/ritonavir inleds eller avbryts.

Hämmare och inducerare av CYP1A2 och CYP2C8

Eltrombopag metaboliseras via flera vägar, inklusive CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 och UGT1A3 (se avsnitt 5.2). Läkemedel som inhiberar eller inducerar ett enda enzym påverkar inte signifikant eltrombopagkoncentrationerna i plasma, medan läkemedel som hämmar eller inducerar flera enzymer har potential att öka (t.ex. fluvoxamin) eller minska (t.ex. rifampicin) eltrombopagkoncentrationerna.

HCV-proteashämmare

Resultaten från en farmakokinetisk (PK) drug-drug-interaktionsstudie visade att samtidig administrering av upprepade doser av boceprevir 800 mg var 8:e timme eller telaprevir 750 mg var 8:e timme med en engångsdos av eltrombopag 200 mg påverkade inte plasmaexponeringen av eltrombopag i någon kliniskt signifikant utsträckning.

Läkemedel för behandling av ITP

Läkemedel som används för behandling av ITP i kombination med eltrombopag i kliniska studier omfattade kortikosteroider, danazol och/eller azatioprin, intravenöst immunglobulin (IVIG) och anti-D-immunglobulin. Trombocytantalet ska övervakas när eltrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP så att trombocytantal utanför det rekommenderade intervallet undviks (se avsnitt 4.2).

Interaktion med föda

Administrering av eltrombopag som tabletter eller pulver till oral suspension tillsammans med måltid med högt kalciuminnehåll (t.ex. en måltid som innehöll mejeriprodukter) minskade signifikant eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ och C_{max} i plasma. Däremot föranledde administrering av eltrombopag två timmar före eller fyra timmar efter en måltid med högt kalciuminnehåll eller tillsammans med mat med lågt kalciuminnehåll [<50 mg kalcium] ingen förändring av eltrombopagexponeringen i plasma i någon kliniskt signifikant utsträckning (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Administrering av en enkeldos på 50 mg eltrombopag som tablett tillsammans med en standardfrukost med högt kaloriinnehåll, högt fettinnehåll och med mejeriprodukter minskade genomsnittlig plasmaeltrombopag $AUC_{0-\infty}$ med 59 % och genomsnittligt C_{max} med 65 %.

Administrering av en enkeldos på 25 mg eltrombopag som pulver för oral suspension tillsammans med en måltid med högt kalciuminnehåll och måttligt fett- och kaloriinnehåll minskade genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ med 75 % och genomsnittligt C_{max} med 79 %. Reduktionen av exponering dämpades då en enkeldos på 25 mg eltrombopag pulver till oral suspension administrerades 2 timmar före en måltid med högt kalciuminnehåll (genomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ minskade med 20 % och genomsnittligt C_{max} med 14 %).

Föda med ett lågt kalciuminnehåll (<50 mg kalcium), bland annat frukt, mager skinka, nötkött och oberikad (utan tillsats av kalcium, magnesium eller järn) fruktjuice, oberikad sojamjolk och oberikat

spannmål hade ingen signifikant inverkan på exponeringen av eltrombopag i plasma, oberoende av kalori- och fettinnehåll (se avsnitt 4.2 och 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller otillräckliga uppgifter från användning av eltrombopag hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är inte känd.

Revolade rekommenderas inte under graviditet.

Fertila kvinnor /preventivmedel för män och kvinnor

Revolade rekommenderas inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om eltrombopag/metaboliter utsöndras i human bröstmjölk. Djurstudier har visat att eltrombopag troligtvis utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Ett beslut måste fattas huruvida man ska avbryta amningen eller fortsätta/avstå från Revolade-terapin med hänsyn till nyttan för barnet med amning och nyttan för kvinnan med terapin.

Fertilitet

Fertiliteten påverkades inte hos han- eller honrättor vid doser jämförbara med dem till människor. Dock kan en risk för människa inte uteslutas (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eltrombopag har försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och biverkningsprofilen för eltrombopag, inklusive yrsel och bristande vakenhet, bör hållas i åtanke vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme samt motoriska och kognitiva färdigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Immun trombocytopeni hos vuxna och barn

Säkerheten av Revolade bedömdes hos vuxna patienter (N = 763) med hjälp av de sammanslagna dubbelblinda, placebokontrollerade studierna TRA100773A och B, TRA102537 (RAISE) och TRA113765, där 403 patienter exponerades för Revolade och 179 för placebo, förutom data från de avslutade öppna studierna (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) och TRA112940 (se avsnitt 5.1). Patienter fick studieläkemedel i upp till 8 år (i EXTEND). De viktigaste allvarliga biverkningarna var levertoxicitet och trombolytiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna som förekom hos minst 10 % av inkluderade patienter: illamående, diarré, förhöjt alaninaminotransferas och ryggsmärta.

Säkerheten av Revolade hos barn (1-17 år) med tidigare behandlad ITP har påvisats i två studier. (N = 171) (se avsnitt 5.1) PETIT2 (TRA115450) var en två-delad, dubbelblind och öppen, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i upp till 13 veckor under den randomiserade perioden av studien. PETIT (TRA108062) var en tre-delad, förskjuten kohort-, öppen och dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad studie. Patienterna randomiserades 2:1 och fick Revolade (n = 44) eller placebo

(n = 21), i upp till 7 veckor. Biverkningsprofilen var jämförbar med den som sågs för vuxna, dock sågs några ytterligare biverkningar, markerade med ♦ i tabellen nedan. De vanligaste allvarliga biverkningarna hos pediatrika ITP-patienter från 1 års ålder (som förekom hos minst 3 % och oftare än med placebo) var övre luftvägsinfektion, nasofaryngit, hosta, feber, buksmärtor, orofaryngala smärtor, tandvärk samt rinorré.

Trombocytopeni med HCV-infektion hos vuxna patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlad med eltrombopag) och ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserade dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier för att bedöma effektiviteten och säkerheten av Revolade hos trombocytopeniska patienter med HCV-infektion, som annars skulle kunnat påbörja antiviral terapi. I HCV-studierna bestod säkerhetspopulationen av alla randomiserade patienter som fick dubbelblint studieläkemedel under del 2 i ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebo-behandling n = 232) och ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebo-behandling n = 252). Patienterna analyseras enligt den erhållna behandlingen (total säkerhet, dubbelblind population; Revolade n = 955 och placebo n = 484). De vanligaste allvarliga biverkningarna som noterades var levertoxicitet och trombotiska/tromboemboliska händelser. De vanligaste biverkningarna upplevdes av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, anemi, minskad aptit, hosta, illamående, diarré, hyperbilirubinemi, alopeci, klåda, myalgi, feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa och ödem.

Svår aplastisk anemi hos vuxna patienter

Säkerheten av Revolade hos vuxna patienter vid SAA har utvärderats i en öppen studie, enkelarm, (N = 43) i vilken 11 patienter (26 %) behandlades i >6 månader och 7 patienter (16 %) behandlades i >1 år (se avsnitt 5.1). De vanligaste biverkningarna upplevda av minst 10 % av patienterna inkluderade: huvudvärk, yrsel, hosta, orofaryngala smärtor, rinorré, illamående, diarré, buksmärtor, förhöjda transaminaser, ledvärk, smärta i extremiteter, muskelspasmer, trötthet och feber.

Svår aplastisk anemi hos pediatrika patienter

Säkerheten av Revolade hos pediatrika patienter med refraktär/återfall (kohort A, n=14) eller behandlingsnaiva (kohort B; n=37) i SAA utvärderas i en pågående öppen, okontrollerad studie med patientanpassad dosökning (totalt N=51) (se även avsnitt 5.1 för studiedetaljer). Biverkningar av särskilt intresse, inklusive akut njurskada, levertoxicitet, tromboemboliska händelser och klonal evolution eller cytogenetisk abnormitet, rapporterades hos 29 (56,9 %), 39 (76,5 %), 2 (3,9 %) respektive 1 (2,0 %) patienter. Sammantaget var frekvensen, typen och svårighetsgraden av biverkningar som observerades för eltrombopag hos pediatrika patienter med SAA i överensstämmelse med de som observerats hos vuxna patienter med SAA.

Tabell över biverkningar

Biverkningar från ITP-studierna på vuxna (N = 763), ITP-studierna på barn (N = 171), HCV-studierna (N = 1 520), SAA- studien på vuxna (N = 43), SAA-studien på barn (N=51) och rapporter efter marknadsgodkännande redovisas nedan enligt MedDRA:s organsystem och frekvens (Tabell 4, 5 och 6). Inom varje organsystem rangordnas biverkningarna efter frekvens, med de vanligaste biverkningarna först. Frekvenserna för varje biverkning baseras på följande konvention (CIOMS III): mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4 Biverkningar i ITP-studie populationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Mycket vanliga	Nasofaryngit*, övre luftvägsinfektion*
	Vanliga	Faryngit, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusit, tonsillit, luftvägsinfektion, gingivit
	Mindre vanliga	Hudinfektion
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Rektosigmoid cancer
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Anemi, eosinofili, leukocytos, trombocytopeni, sänkt hemoglobin, minskat antal vita blodkroppar
	Mindre vanliga	Anisocytos, hemolytisk anemi, myelocytos, ökat antal stavkärniga neutrofila leukocyter, myelocytforekomst, förhöjt trombocytantal, förhöjt hemoglobin
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hypokalemi, minskad aptit, förhöjd urinsyra i blodet
	Mindre vanliga	Anorexi, gikt, hypokalcemi
Psykiska tillstånd	Vanliga	Sömnstörningar, depression
	Mindre vanliga	Apati, humörförändringar, gråtmildhet
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Parestesi, hypoestesi, sömnighet, migrän
	Mindre vanliga	Tremor, balansstörningar, dysestesi, hemipares, migrän med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, talstörningar, toxisk neuropati, vaskulär huvudvärk
Ögon	Vanliga	Torra ögon, dimsyn, ögonsmärta, minskad synskärpa
	Mindre vanliga	Linsgrumligheter, astigmatism, kortikal katarakt, ökat tårflöde, retinalblödning, retinal pigmentepiteliopati, synnedsättning, onormala resultat vid synskärpetester, blefarit och keratoconjunctivitis sicca
Öron och balansorgan	Vanliga	Öronsmärta, yrsel
Hjärtat	Mindre vanliga	Takykardi, akut hjärtinfarkt, kardiovaskulära störningar, cyanos, sinustakykardi, förlängt QT på EKG
Blodkärll	Vanliga	Djup ventrombos, hematom, värmevallningar
	Mindre vanliga	Emboli, ytlig tromboflebit, blodvallningar
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta*
	Vanliga	Orofaryngala smärtor*, rinorré*
	Mindre vanliga	Lungemboli, lunginfarkt, obehag i näsan, orofaryngeala blåsor, orofaryngeal smärta, bihålebesvär, sömnapné syndrom
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Munsår, tandvärk*, kräkning, buksmärta*, munblödning, flatulens * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Muntorrhet, glossodyn, ömhet i buken, missfärgad feces, matförgiftning, frekventa tarmtömningar, hematemes, obehagskänsla i munnen

Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas [†]
	Vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas [†] , hyperbilirubinemi, onormal leverfunktion
	Mindre vanliga	Kolestas, leverlesion, hepatit, läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Utslag, alopeci, hyperhidros, generaliserad klåda, petekier
	Mindre vanliga	Urtikaria, dermatos, kallsvettning, erytem, melanos, pigmenteringsrubbningar, missfärgning av huden, hudexfoliation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Ryggsmärta
	Vanliga	Myalgi, muskelspasmer, muskuloskeletal smärta, skelettsmärta
	Mindre vanliga	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Vanliga	Proteinuri, förhöjt kreatinin i blod, trombotisk mikroangiopati med njursvikt [‡]
	Mindre vanliga	Njursvikt, leukocyturi, lupusnephrit, nokturi, förhöjt blodurea, förhöjt protein/kreatinin-förhållande i urinen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Vanliga	Menorragi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Feber*, bröstsmärta, asteni * Mycket vanliga vid pediatrik ITP
	Mindre vanliga	Värmekänsla, blödning vid kärlpunktionsstället, pirighetskänsla, inflammation i sår, sjukdomskänsla, främmandekroppskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfatas i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt albumin i blodet, förhöjt totalt protein, minskat albumin i blodet, förhöjt pH i urinen
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mindre vanliga	Solbränna
[♦] Ytterligare biverkningar som observerats i pediatrika studier (i åldersgruppen 1–17 år). [†] Ökning av alaninaminotransferas och aspartataminotransferas kan förekomma samtidigt, även om med en lägre frekvens. [‡] Grupperad term med föredragna termerna, akut njurskada och njursvikt.		

Tabell 5 Biverkningar i HCV-studiepopulationen (i kombination med anti-viral interferon- och ribavirinterapi)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Urinvägsinfektion, övre luftvägsinfektion, bronkit, nasofaryngit, influensa, oral herpes
	Mindre vanliga	Gastroenterit, faryngit
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Vanliga	Levercancer
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi
	Vanliga	Lymfopeni
	Mindre vanliga	Hemolytisk anemi

Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Hyperglykemi, onormal viktninskning
Psykiska tillstånd	Vanliga	Depression, oro, sömnstörningar
	Mindre vanliga	Förvirringstillstånd, agitation
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, störd uppmärksamhet, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, försämrat minne, parestesi
Ögon	Vanliga	Katarakt, retinala exsudat, torra ögon, okulär ikterus, retinal blödning
Öron och balansorgan	Vanliga	Yrsel
Hjärtat	Vanliga	Palpitationer
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné, orofaryngeal smärta, ansträngningsutlöst dyspné, produktiv hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående, diarré
	Vanliga	Kräkningar, ascites, buksmärtor, smärta i övre buken, dyspepsi, torr mun, förstoppning, spänd buk, tandvärk, stomatit, gastroesofageal refluxsjukdom, hemorrojder, magbesvär, esofagusvaricer
	Mindre vanliga	Blödande esofagusvaricer, gastrit, aftös stomatit
Lever och gallvägar	Vanliga	Hyperbilirubinemi, gulsot, läkemedelsinducerad leverskada
	Mindre vanliga	Trombos i vena portae, leversvikt
Hud och subkutan vävnad	Mycket vanliga	Klåda
	Vanliga	Utslag, torr hud, eksem, kliande utslag, erytem, hyperhidros, generaliserad klåda, alopeci
	Mindre vanliga	Hudlesioner, missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden, nattliga svettningar
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Myalgi
	Vanliga	Artralgi, muskelspasmer, ryggsmärta, smärta i extremiteter, muskelsmärta, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Trombotisk mikroangiopati med akut njursvikt [†] , dysuri
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Feber, trötthet, influensaliknande sjukdom, asteni, frossa
	Vanliga	Irritabilitet, smärta, sjukdomskänsla, reaktion vid injektionsstället, icke-kardiell bröstsmärta, ödem, perifert ödem
	Mindre vanliga	Utslag vid injektionsstället, klåda vid injektionsstället, obehag i bröstet

Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin, viktninskning, minskat antal vita blodkroppar, minskat hemoglobin, minskat neutrofilantal, förhöjt INR, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förhöjt blodglukos, minskat blodalbumin
	Mindre vanliga	QT-förlängning på EKG
† Grupperad term med föredragna termer oliguri, njursvikt och nedsatt njurfunktion.		

Tabell 6 Biverkningar i SAA-studiepopulationen

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Neutropeni, mjältinfarkt
Metabolism och nutrition	Vanliga	Järninlagring, minskad aptit, hypoglykemi, ökad aptit
Psykiska tillstånd	Vanliga	Oro, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk, yrsel
	Vanliga	Synkope
Ögon	Vanliga	Torra ögon, katarakt, okulär gulsot, dimsyn, nedsatt syn, fläckar i synfältet
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta, orofaryngeal smärta, rinorré
	Vanliga	Epistaxis
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Diarré, illamående, buksmärta
	Vanliga	Blåsor i munslemhinnan, munsmärta, kräkning, magbesvär, förstoppning, gingival blödning, spänd buk, dysfagi, missfärgad feces, svullen tunga, gastrointestinal motilitetsstörning, flatulens
Lever och gallvägar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser
	Vanliga	Förhöjt blodbilirubin (hyperbilirubinemi), gulsot
	Inte känd	Läkemedelsinducerad leverskada
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Petekier, utslag, klåda, urtikaria, hudlesioner, makulärt utslag
	Inte känd	Missfärgning av huden, hyperpigmentering av huden
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Artralgi, smärta i extremiteter, muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta, myalgi, skelettsmärta
Njurar och urinvägar	Vanliga	Kromaturi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet, feber, frossa
	Vanliga	Asteni, perifert ödem, sjukdomskänsla
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodkreatinfosfokinas

Beskrivning av vissa biverkningar

Trombotiska/tromboemboliska händelser (TEE)

I 3 kontrollerade och 2 okontrollerade kliniska studier med vuxna patienter med ITP som erhöll eltrombopag (n=446) upplevde 17 patienter totalt 19 tromboemboliska händelser, bland annat (ordnade efter minskande förekomst) djup ventrombos (n=6), lungemboli (n=6), akut myokardinfarkt (n=2), cerebral infarkt (n=2), emboli (n=1) (se avsnitt 4.4).

Efter 2 veckors behandling som förberedelse för invasiva ingrepp i en placebokontrollerad studie (n=288, säkerhetspopulation) fick 6 av 143 vuxna patienter (4 %) med kronisk leversjukdom som fått eltrombopag 7 tromboemboliska händelser i vena portae-systemet, och 2 av 145 patienter (1 %) i placebogrupperna fick 3 tromboemboliska händelser. Fem av de 6 patienterna som behandlades med eltrombopag fick tromboemboliska händelser vid trombocytnivåer $>200\ 000/\mu\text{l}$.

Inga specifika riskfaktorer identifierades hos de patienter som fick tromboemboliska händelser med undantag för trombocytnivåer $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (se avsnitt 4.4).

I kontrollerade studier på trombocytopena patienter med HCV (n=1 439), upplevde 38 av 955 patienter (4 %) som behandlades med eltrombopag och 6 av 484 patienter (1 %) i placebogrupperna någon TEE. Trombos i vena portae var den vanligaste TEE i båda behandlingsgrupperna (2 % av patienterna som behandlades med eltrombopag jämfört med <1 % av patienterna som fick placebo) (se avsnitt 4.4). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 löpte dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med dem med högre albuminnivåer. Patienter ≥ 60 år hade dubbelt så hög risk för tromboemboliska händelser jämfört med yngre patienter.

Leverdekompensation (vid användning med interferon)

Patienter med kronisk HCV med cirros kan löpa risk för leverdekompensation vid behandling med alfa-interferon. I 2 kontrollerade kliniska studier på trombocytopena patienter med HCV, rapporterades leverdekompensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceal blödning, spontan bakteriell peritonit) oftare i eltrombopag armen (11 %) än i placeboarmen (6 %). Patienter med låga albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller MELD-poäng ≥ 10 vid baslinjen, hade 3 gånger högre risk för leverdekompensation och en ökad risk för livshotande biverkningar jämfört med dem med mindre avancerad leversjukdom. Eltrombopag bör endast administreras till dessa patienter efter noggrant övervägande av de förväntade fördelarna i jämförelse med riskerna. Patienter med dessa egenskaper bör noggrant övervakas för tecken och symtom på leverdekompensation (se avsnitt 4.4).

Levertoxicitet

I de kontrollerade kliniska studierna vid kronisk ITP med eltrombopag observerades öknings av ALAT, ASAT och bilirubin i serum (se avsnitt 4.4).

Dessa fynd var mestadels milda (grad 1-2), reversibla och åtföljdes inte av kliniskt signifikanta symtom som skulle indikera en nedsatt leverfunktion. I de tre placebokontrollerade studierna hos vuxna med kronisk ITP upplevde 1 patient i placebogrupperna och 1 patient i eltrombopaggruppen abnormal leverprover, grad 4. I två placebokontrollerade studier på pediatrika patienter (i åldersgruppen 1-17 år) med kronisk ITP rapporterades ALAT ≥ 3 x ULN hos 4,7 % och 0 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I 2 kontrollerade kliniska studier på patienter med HCV, rapporterades ALAT eller ASAT ≥ 3 x ULN hos 34 % och 38 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna. De flesta patienter som får eltrombopag i kombination med peginterferon-/ribavirinbehandling kommer att uppleva indirekt hyperbilirubinemi. Totalt rapporterades totalt bilirubin $\geq 1,5$ x ULN hos 76 % och 50 % av eltrombopag- respektive placebogrupperna.

I den enkelarmade fas II-studien vid refraktär SAA rapporterades samtidig ALAT eller ASAT >3 x ULN med totalt (indirekt) bilirubin $>1,5$ x ULN hos 5 % av patienterna. Totalt bilirubin $>1,5$ x ULN inträffade hos 14 % av patienterna.

Trombocytopeni efter utsättning av behandling

I de 3 kontrollerade kliniska studierna på ITP iaktogs övergående minskningar av trombocytantalet till nivåer under baslinjen efter att behandlingen satts ut hos 8 % av eltrombopag- respektive 8 % av placebogrupperna (se avsnitt 4.4).

Förhöjt benmärgsretikulin

Under programmet hade inga patienter tecken på kliniskt relevanta benmärgsabnormiteter eller kliniska fynd som skulle tyda på benmärgsdysfunktion. Hos ett fåtal ITP-patienter avbröts eltrombopagbehandlingen på grund av benmärgsretikulin (se avsnitt 4.4).

Cytogenetiska abnormiteter

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en startdos på 50 mg/dag (ökad varannan vecka till högst 150 mg/dag) (ELT112523), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 17,1 % av de vuxna patienterna [7/41 (varav 4 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Mediantiden i studien till en cytogenisk abnormitet var 2,9 månader.

I fas II-studien vid refraktär SAA med eltrombopag med en dos av 150 mg/dag (med etniska eller åldersrelaterade modifieringar som angivet) (ELT116826), observerades incidensen av nya cytogenetiska abnormiteter hos 22,6 % av de vuxna patienterna [7/31 (varav 3 av dem hade förändringar i kromosom 7)]. Alla 7 patienter hade normal cytogenetik vid studiens början. Sex patienter hade cytogenetisk abnormitet vid månad 3 med eltrombopagbehandling och en patient hade cytogenetisk abnormitet vid månad 6.

Hematologiska maligniteter

I den öppna enkelarmade SAA-studien diagnostiserades tre (7 %) patienter med MDS efter behandling med eltrombopag. I de två pågående studierna (ELT116826 och ELT116643) har 1/28 (4 %) och 1/62 (2 %) patienter diagnostiserats med MDS eller AML i respektive studie.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdosering

Vid överdosering kan trombocyntantalet öka kraftigt och resultera i trombotiska/tromboemboliska komplikationer. Vid en överdos ska oral tillförsel av ett metallkationinnehållande preparat, t.ex. kalcium-, aluminium- eller magnesiumpreparat, övervägas för att këlera eltrombopag och således begränsa absorptionen. Trombocyntantalet ska noga övervakas. Behandlingen med eltrombopag ska återinsättas i enlighet med rekommendationerna för dosering och administrering (se avsnitt 4.2).

I de kliniska studierna fanns en rapport om överdosering där patienten tog 5 000 mg eltrombopag. Rapporterade biverkningar var bland annat lindriga utslag, övergående bradykardi, förhöjt ALAT och ASAT samt trötthet. Leverenzymerna som mättes mellan dag 2 och 18 efter intaget hade en topp vid 1,6 gånger övre normalvärdet för ASAT, 3,9 gånger övre normalvärdet för ALAT och 2,4 gånger övre normalvärdet för totalt bilirubin. Trombocyntantalet var 672 000/μl dag 18 efter intaget och maximalt trombocyntantal var 929 000/μl. Alla biverkningar gick över utan några följder efter behandling.

Eftersom eltrombopag inte signifikant utsöndras renalt och i hög grad är bundet till plasmaproteiner, förväntas inte hemodialys vara någon effektiv metod för att förstärka elimineringen av eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, andra systemiska hemostatika. ATC-kod: B02BX05.

Verkningsmekanism

TPO är det huvudsakliga cytokin som ingår i regleringen av megakaryopoes och trombocytproduktion och är den endogena ligan den för TPO-R. Eltrombopag interagerar med transmembrandomänen av den humana TPO-R och initierar signaleringskaskader som liknar men inte är identiska med signaleringskaskaden för endogent trombopoetin (TPO), och framkallar proliferation och differentiering från stamceller i benmärgen.

Klinisk effekt och säkerhet

Studier på immunologisk (primär) trombocytopeni (ITP)

Två fas III-, randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier, RAISE (TRA102537) och TRA100773B, och två öppna studier, REPEAT (TRA108057) och EXTEND (TRA105325), utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag hos vuxna patienter med tidigare behandlad ITP. Totalt administrerades eltrombopag till 277 patienter med ITP i minst 6 månader och 202 patienter i minst 1 år. Den enarmade fas II-studien TAPER (CETB115J2411) utvärderade säkerheten och effekten av eltrombopag och dess förmåga att framkalla bibehållet behandlingssvar efter avbruten behandling hos 105 vuxna patienter med ITP som fick återfall eller som inte svarade på första linjens kortikosteroid behandling.

Dubbelblinda placebokontrollerade studier

RAISE:

197 patienter med ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=135) eller till placebo (n=62) och randomiseringen stratifierades baserat på splenektomistatus, användning av ITP-preparat vid studiestart och trombocytantal vid studiestart. Eltrombopagdoserna justerades under behandlingsperioden på 6 månader baserat på individuella trombocytvärden. Alla patienter inledde behandlingen med eltrombopag 50 mg. Från dag 29 till slutet på behandlingen underhölls 15 till 28 % av de eltrombopagbehandlade patienterna på ≤ 25 mg och 29 till 53 % erhöll 75 mg.

Dessutom kunde patienterna trappa ned sam tidiga ITP-läkemedel och erhålla tilläggsbehandling enligt lokal vårdstandard. Mer än hälften av alla patienterna i respektive behandlingsgrupp hade ≥ 3 tidigare ITP-terapi och 36 % hade en tidigare splenektomi.

Trombocytantalet vid studiestart var i median 16 000/ μ l för båda behandlingsgrupperna och bibehölls under behandlingen över 50 000/ μ l i eltrombopaggruppen vid alla besök under behandlingen med start dag 15. Däremot kvarstod mediantrombocytantalet i placebogruppen på < 30 000/ μ l under hela studien.

Trombocytantalssvar mellan 50 000-400 000/ μ l utan behov av tilläggsbehandling erhö lls av signifikant fler patienter i den eltrombopagbehandlade gruppen under behandlingsperioden på 6 månader, $p < 0,001$ (tabell 7). Femtiofyra procent av de eltrombopagbehandlade patienterna och 13 % av de placebobehandlade patienterna uppnådde denna svarsnivå efter 6 veckors behandling. Ett liknande trombocyt svar bibehölls under hela studien, varvid 52 % och 16 % av patienterna hade ett svar i slutet av behandlingsperioden på 6 månader.

Tabell 7 Sekundära effektivitetsresultat från RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Antal ackumulerade veckor med trombocytantal ≥50 000-400 000/μl, genomsnitt (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienter med ≥75 % av bedömningarna inom målintervall (50 000 till 400 000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -värde ^a	<0,001	
Patienter med blödning (WHO-grad 1–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -värde ^a	0,012	
Patienter med blödning (WHO-grad 2–4) vid någon tidpunkt under 6 månader, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -värde ^a	0,002	
Behov av tilläggsterapi, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -värde ^a	0,001	
Patienter som erhöI ITP-terapi vid studiestart (n)	63	31
Patienter som försökte minska eller avbryta terapi som togs vid studiestart, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -värde ^a	0,016	
^a	Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.	
^b	21 av 63 (33 %) patienter som behandlades med eltrombopag och som tog ett ITP-läkemedel vid studiestart satte permanent ut alla ITP-läkemedel som togs vid studiens början.	

Vid studiens början rapporterade mer än 70 % av patienterna med ITP i vardera behandlingsgruppen någon blödning (WHO-grad 1–4) och mer än 20 % rapporterade kliniskt signifikant blödning (WHO-grad 2–4). Andelen eltrombopagbehandlade patienter med någon blödning (grad 1–4) och kliniskt signifikant blödning (grad 2–4) minskade från studiestart med cirka 50 % från dag 15 till behandlingens slut under hela behandlingsperioden på 6 månader.

TRA100773B:

Primärt effektmått var andelen responders, definierat som patienter med ITP som haft en ökning av trombocytantalet till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vid dag 43 från ett startvärde på $<30\ 000/\mu\text{l}$. Patienter som avbröt studien i förtid på grund av ett trombocytantal $>200\ 000/\mu\text{l}$ ansågs som responders, de som avbröt av någon annan anledning ansågs som icke-responders oberoende av trombocytantal. Totalt 114 patienter med tidigare behandlad ITP randomiserades i förhållandet 2:1 till eltrombopag (n=76) eller till placebo (n=38) (Tabell 8).

Tabell 8 Effektivitetsresultat från TRA100773B

	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Huvudsakliga primära effektmått		
Lämpliga för effektivitetsanalys, n	73	37
Patienter med trombocytantal ≥50 000/μl efter upp till 42 dagars dosering (jämfört med ett startantal på <30 000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -värde ^a	<0,001	
Huvudsakliga sekundära effektmått		
Patienter bedömda för blödning dag 43, n	51	30
Blödning (WHO-grad 1–4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -värde ^a	0,029	
^a Logistisk regressionsmodell justerad för randomiseringens stratifieringsvariabler.		

I både RAISE och TRA100773B var svaret på eltrombopag i förhållande till placebo på liknande sätt oberoende av ITP-läkemedelsanvändning, splenektomi och trombocytantal vid studiestart ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $>15\,000/\mu\text{l}$).

I RAISE- och TRA100773B-studierna nådde i undergruppen patienter med ITP med trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart mediantrombocytantalet inte målnivån ($>50\,000/\mu\text{l}$), trots att 43 % av dessa patienter som behandlades med eltrombopag svarade efter 6 veckors behandling i båda studierna. I slutet av behandlingsperioden på 6 månader svarade i RAISE-studien dessutom 42 % av de patienter som behandlades med eltrombopag och som hade ett trombocytantal på $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ vid studiestart. Fyrtiotvå till 60 % av de patienter som behandlades med eltrombopag i RAISE-studien erhöll 75 mg från dag 29 till behandlingsslut.

Öppna icke-kontrollerade studier

REPEAT (TRA108057):

Denna öppna studie med upprepad dos (3 cykler om 6 veckors behandling, följt av 4 veckor utan behandling) visade att episodisk användning med flera eltrombopagkurer inte påvisade något uteblivet svar.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag administrerades till 302 patienter med ITP i denna öppna förlängningsstudien, 218 patienter fullföljde 1 år, 180 fullföljde 2 år, 107 fullföljde 3 år, 75 fullföljde 4 år, 34 fullföljde 5 år och 18 fullföljde 6 år. Mediantrombocytantalet vid studiestart var $19\,000/\mu\text{l}$ före tillförsel av eltrombopag. Mediantrombocytantalet vid 1, 2, 3, 4, 5, 6 och 7 år i studien var $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ respektive $76\,000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Detta var en enarmad fas II-studie som inkluderade patienter med ITP som behandlats med eltrombopag efter första linjens kortikosteroidsvikt, oavsett tid efter diagnos. Totalt 105 patienter inkluderades i studien och påbörjade behandling med eltrombopag på 50 mg en gång dagligen (25 mg en gång dagligen för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung). Dosen av eltrombopag justerades under behandlingsperioden baserat på individuella trombocytantal med målet att uppnå ett trombocytantal $\geq 100\,000/\mu\text{l}$.

Av de 105 patienter som inkluderades i studien och som fick minst en dos eltrombopag, fullföljde 69 patienter (65,7 %) behandlingen och 36 patienter (34,3 %) avbröt behandlingen tidigt.

Analys av bibehållet svar vid behandling

Det primära effektmåttet var andelen patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12. Patienter som nådde ett trombocytantal på $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ och bibehöll trombocytantalet runt $100\,000/\mu\text{l}$ i 2 månader (inga antal under $70\,000/\mu\text{l}$) var kvalificerade att trappa ner och avbryta behandlingen med eltrombopag. För att anses ha uppnått ett kvarstående svar utan behandling, behövde patienten bibehålla trombocytantalet $\geq 30\,000/\mu\text{l}$, i frånvaro av blödning eller användning av räddningsterapi, både under nedtrappningsperioden och efter avslutad behandling fram till månad 12.

Nedtrappningens längd var individualiserad beroende på startdosen och patientens svar.

Nedtrappningsschemat rekommenderade dosminskningar med 25 mg varannan vecka om trombocytantalet var stabilt. Efter att den dagliga dosen reducerats till 25 mg under 2 veckor, administrerades dosen på 25 mg endast varannan dag under 2 veckor tills behandlingen avbröts. Nedtrappningen gjordes i mindre steg om 12,5 mg varannan vecka för patienter av öst-/sydost asiatiskt ursprung. Om ett återfall (definierat som trombocytantal $< 30\,000/\mu\text{l}$) inträffade erbjöds patienterna en ny kur med eltrombopag med lämplig startdos.

Åttionio patienter (84,8 %) uppnådde ett fullständigt svar (trombocytantal $\geq 100\,000/\mu\text{l}$) (Steg 1, Tabell 9) och 65 patienter (61,9 %) bibehöll det fullständiga svaret i minst 2 månader utan trombocytantal under $70\,000/\mu\text{l}$ (Steg 2 Tabell 9). Fyrtiofyra patienter (41,9 %) kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts, samtidigt som trombocytantalet $\geq 30\,000/\mu\text{l}$ bibehölls i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 3, Tabell 9).

Studien uppfyllde det primära målet genom att visa att eltrombopag kunde inducera ett ihållande svar utan behandling, i frånvaro av blödningshändelser eller användning av räddningsterapi, till månad 12 hos 32 av de 105 inkluderade patienterna (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2). (Steg 4, Tabell 9) Vid månad 24 bibehöll 20 av de 105 inkluderade patienterna (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) ett bibehållet svar utan behandling i frånvaro av blödningar eller användning av räddningsterapi (Steg 5, Tabell 9).

Mediandurationen för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 12 var 33,3 veckor (min-max: 4-51), och medianlängden för ihållande svar efter avslutad behandling till månad 24 var 88,6 veckor (min-max: 57-107).

Efter nedtrappning och utsättning av behandling med eltrombopag hade 12 patienter en förlust av respons, 8 av dem återupptog eltrombopag och 7 svarade på den återupptagna behandlingen.

Under den 2-åriga uppföljningen fick 6 av 105 patienter (5,7 %) tromboemboliska biverkningar, varav 3 patienter (2,9 %) fick djup ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick ytlig ventrombos, 1 patient (1,0 %) fick kavernös sinustrombos, 1 patient (1,0 %) fick cerebrovaskulär händelse och 1 patient (1,0 %) fick lungemboli. Av de 6 patienterna fick 4 patienter tromboemboliska händelser som rapporterades vid eller högre än grad 3, och 4 patienter fick tromboemboliska händelser som rapporterades som allvarliga. Inga dödsfall rapporterades.

Tjugo av 105 patienter (19,0 %) upplevde milda till svåra blödningar under behandlingen innan nedtrappningen påbörjades. 5 av 65 patienter (7,7 %) som började nedtrappning upplevde milda till måttliga blödningar under nedtrappning. Ingen allvarlig blödning inträffade under nedtrappning. 2 av 44 patienter (4,5 %) som minskade och avbröt behandlingen med eltrombopag upplevde milda till måttliga blödningar efter att behandlingen avbrutits fram till månad 12. Ingen allvarlig blödning inträffade under denna period. Ingen av patienterna som avbröt behandlingen med eltrombopag och gick in på andraårsuppföljningen upplevde en blödning under det andra året. Två dödliga intrakraniella blödningar rapporterades under 2-årsuppföljningen. Båda händelserna inträffade under behandlingen, inte i samband med nedtrappning. Händelserna ansågs inte vara relaterade till studiebehandling.

Den övergripande säkerhetsanalysen överensstämmer med tidigare rapporterade data och risk nytta bedömningen förblev oförändrad för användning av eltrombopag hos patienter med ITP.

Tabell 9 Andel patienter med ihållande svar utan behandling vid månad 12 och vid månad 24 (full analysuppsättning) i TAPER

	Alla patienter N=105		Hypotesttestning	
	n (%)	95 % KI	p-värde	Avvisa H0
Steg 1: Patienter som nått trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ åtminstone en gång	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Steg 2: Patienter som bibehöll stabilt trombocytantal i 2 månader efter att ha nått $100\ 000/\mu\text{l}$ (inget antal $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Steg 3: Patienter som kunde trappa ner eltrombopag tills behandlingen avbröts med bibehåll ett trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Steg 4: Patienter med bibehållet svar utan behandling fram till månad 12, med trombocytantalet bibehållet $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0.0001*	Ja
Steg 5: Patienter med bibehållet svar utan behandling från månad 12 till månad 24, bibehållande av trombocytantal $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ i frånvaro av blödningar eller användning av någon räddningsterapi	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Det totala antalet patienter i behandlingsgruppen. Detta är nämnaren för procentuell (%) beräkning.

n: Antal patienter i motsvarande kategori.

95 % KI för frekvensfördelningen beräknades med Clopper-Pearsons exakta metod. Clopper Pearson-testet användes för att testa om andelen svarande var $>15\%$. KI- och p-värden rapporteras.

* Indikerar statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivån.

Resultat av analys av behandlingssvar efter tid sedan ITP diagnos

En ad-hoc-analys utfördes på n=105 patienter efter tiden för ITP-diagnos för att bedöma svaret på eltrombopag över fyra olika ITP-kategorier efter diagnosen (nydiagnostiserad ITP <3 månader, ihållande ITP 3 till <6 månader, beständig ITP 6 till ≤ 12 månader och kronisk ITP >12 månader). 49 % av patienterna (n=51) hade en ITP-diagnos sedan <3 månader, 20% (n=21) sedan 3 till <6 månader, 17 % (n=18) sedan 6 till ≤ 12 månader och 14 % (n=15) sedan >12 månader.

Fram till brytdatumet (22 okt 2021) exponerades patienterna för eltrombopag under en mediantid (Q1-Q3) på 6,2 månader (2,3-12,0 månader). Medianantalet trombocyter (Q1-Q3) vid baslinjen var $16\ 000/\mu\text{l}$ (7 800-28 000/ μl).

Svar i trombocytantal, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, uppnåddes hos 84 % (95 % KI: 71 % till 93 %) av patienterna med nydiagnostiserad ITP, 91 % (95 % KI: 70 % till 99 %) och 94 % (95 % KI: 73 % till 100 %) av patienterna med ihållande ITP (dvs. med ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och hos 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) av patienterna med kronisk ITP.

Frekvensen av fullständigt svar, definierat som trombocytantal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ minst en gång fram till vecka 9 utan räddningsterapi, var 75 % (95 % KI: 60 % till 86 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 76 % (95 % KI: 53 % till 92 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader respektive 6 till ≤ 12 månader) och 87 % (95 % KI: 60 % till 98 %) hos patienter med kronisk ITP.

Frekvensen av varaktigt svar, definierat som ett trombocytantal $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ för minst 6 av 8 på varandra följande bedömningar utan räddningsterapi under de första 6 månaderna i studien, var 71 % (95 % KI: 56 % till 83 %) hos patienter med nydiagnostiserad ITP, 81 % (95 % KI: 58 % till 95 %) och 72 % (95 % KI: 47 % till 90,3 %) hos patienter med ihållande ITP (ITP-diagnos 3 till <6 månader och 6 till ≤ 12 månader) respektive 80 % (95 % KI: 52 % till 96 %) hos patienter med kronisk ITP.

Vid bedömning med WHO:s blödningsskala varierade andelen patienter med nydiagnostiserad och ihållande ITP utan blödning vid vecka 4 från 88 % till 95 % jämfört med från 37 % till 57 % vid baslinjen. För patienter med kronisk ITP var det 93 % jämfört med 73 % vid baslinjen.

Säkerheten för eltrombopag var konsekvent i alla ITP-kategorier och i linje med dess kända säkerhetsprofil.

Jämförande kliniska studier mellan eltrombopag och andra behandlingsalternativ (t.ex. splenektomi) har inte utförts. Säkerheten vid långtidsbehandling med eltrombopag ska beaktas innan behandlingsstart.

Pediatrik population (åldersgruppen 1–17 år)

Säkerhet och effekt av eltrombopag hos pediatrika patienter har undersökts i två studier.

TRA115450 (PETIT2):

Primärt effektmått var bibehållet behandlingssvar i jämförelse med placebo, definierat som andelen patienter behandlade med eltrombopag som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ under minst 6 av 8 veckor (utan tilläggsterapi) mellan vecka_5 och vecka_12 i den dubbelblinda randomiserade perioden. Patienter hade fått diagnosen kronisk ITP definierat som ITP under minst 1 års tid och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling, alternativt måste avbryta andra ITP-behandlingar av medicinska skäl och hade ett trombocytantal på $< 30\,000/\mu\text{l}$. Nittiotvå av patienterna randomiserades efter tre åldersgrupper (2:1) till eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Eltrombopagdosen kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (40 %) än av patienterna som fick placebo (3 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 18,0 [95 % KI: 2,3; 140,9] p <0,001). Resultatet var likartat i de tre åldergrupperna (tabell 10).

Tabell 10 Bibehållet trombocytsvar efter ålderskohort hos pediatrika patienter med kronisk ITP

	Eltrombopag n/N (%) [95 % KI]	Placebo n/N (%) [95 % KI]
Kohort 1 (12–17_år)	9/23 (39 %) [20 %, 61 %]	1/10 (10 %) [0 %, 45 %]
Kohort 2 (6–11_år)	11/26 (42 %) [23 %, 63 %]	0/13 (0 %) [N/A]
Kohort 3 (1–5_år)	5/14 (36 %) [13 %, 65 %]	0/6 (0 %) [N/A]

Signifikant färre eltrombopagpatienter var i behov av tilläggsterapi under den randomiserade perioden jämfört med de som fick placebo (19 % [12/63] kontra 24 % [7/29], p = 0,032).

Vid baslinjen rapporterade 71 % av patienterna i eltrombopaggruppen och 69 % i placebogruppern någon form av blödning (WHO grad 1–4). Vid vecka 12 hade andelen eltrombopagpatienter som rapporterade någon form av blödning minskat till ca hälften i jämförelse med baslinjeantalet (36 %). Som jämförelse rapporterade 55 % av placebopatienterna någon form av blödning vid vecka 12.

Patienterna fick endast minska eller avbryta den ITP-behandling de hade vid baslinjen under den öppna fasen i studien. 53 % (8/15) av patienterna kunde minska (n = 1) eller avbryta (n = 7) ITP-behandlingen som de hade vid baslinjen, främst kortikosteroider, utan att behöva använda tilläggsterapi.

TRA108062 (PETIT):

Primärt effektmått var andelen patienter som uppnådde ett trombocytantal på $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ minst en gång mellan vecka_1 och vecka_6 i den randomiserade perioden. Patienterna diagnostiserades med ITP

i minst 6 månader och var refraktära mot eller hade fått återfall efter minst en tidigare ITP-behandling och hade ett trombocytantal på $<30\,000/\mu\text{l}$ ($n = 67$). Patienterna randomiserades efter 3 åldersgrupper (2:1) till eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$) under den randomiserade perioden. Eltrombopagdoserna kunde justeras efter individuellt trombocytantal.

Totalt sett uppnådde en signifikant högre andel av patienterna som fick eltrombopag (62 %) än av patienterna som fick placebo (32 %) det primära effektmåttet (oddskvot: 4,3 [95 % KI: 1,4; 13,3] $p = 0,011$).

Hos 50 % av de som initialt svarade på behandling sågs kvarstående behandlingssvar under 20 av 24 veckor i PETIT 2-studien och 15 av 24 veckor i PETIT-studien.

Studier på trombocytopeni förknippad med kronisk hepatit C

Effekten och säkerheten av eltrombopag vid behandling av trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion utvärderades i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier. ENABLE 1 använde peginterferon alfa-2a samt ribavirin som antiviral behandling och ENABLE 2 använde peginterferon alfa-2b samt ribavirin. Patienterna fick inte direktverkande antivirala medel. I båda studierna inkluderades patienter med trombocytantal på $<75\,000/\mu\text{l}$ och stratifierades efter trombocytantal ($<50\,000/\mu\text{l}$ och $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ till $<75\,000/\mu\text{l}$), screening HCV-RNA ($<800\,000$ IE/ml och $\geq 800\,000$ IE/ml) och HCV-genotyp (genotyp 2/3, och genotyp 1/4/6).

Sjukdomsegenskaperna vid baslinjen var liknande i båda studierna och var överensstämmande med kompenserade cirrotiska HCV-patienter. Majoriteten av patienterna var av HCV-genotyp 1 (64 %) och hade bryggfibros/cirros. 31 % av patienterna hade tidigare behandlats med HCV-terapi, främst pegylerat interferon samt ribavirin. Medianvärdet för trombocytantal vid baslinjen var $59\,500/\mu\text{l}$ i båda behandlingsgrupperna: 0,8 %, 25 % och 72 % av de rekryterade patienterna hade trombocytantal $<20\,000/\mu\text{l}$, $<50\,000/\mu\text{l}$ respektive $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Studierna bestod av två faser - en pre-antiviral behandlingsfas och en antiviral behandlingsfas. I den pre-antiviral behandlingsfasen fick patienterna öppen eltrombopag för att öka antalet trombocyter till $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 1 och $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ för ENABLE 2. Mediantiden för att uppnå målantalet för trombocyter $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) var 2 veckor.

Det primära effektmåttet i båda studierna var bibehållet virologiskt svar (SVR), definierat som andelen patienter utan detekterbart HCV-RNA vid 24 veckor efter avslutandet av den planerade behandlingsperioden.

I båda HCV-studierna uppnådde en signifikant större andel av patienterna som behandlades med eltrombopag ($n=201$, 21 %) SVR jämfört med dem som behandlades med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 11). Förbättringen hos andelen patienter som uppnådde SVR var genomgående i alla subgrupper av den stratifierade randomiseringen (trombocytantal vid baslinjen ($<50\,000$ jämfört med $>50\,000$), virusmängd ($<800\,000$ IE/ml jämfört med $\geq 800\,000$ IU/ml) och genotyp (2/3 jämfört med 1/4/6)).

Tabell 11 Virologiskt svar hos HCV-patienter i ENABLE 1 och ENABLE 2

	Poolade data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patienter som uppnått målantalet av trombocyter och inlett antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Totala antalet patienter som påbörjat antiviral behandlingsfas	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
% patienter som uppnår virologiskt svar						
Generell SVR ^d	21	13	23	14	19	13
HCV RNA-genotyp						
Genotyp 2,3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1,4,6 ^e	15	8	18	10	13	7
Albuminnivåer ^f						
≤35 g/l	11	8				
>35 g/l	25	16				
MELD-poäng ^f						
≥10	18	10				
<10	23	17				
^a	Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 mikrogram en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 200 mg dagligen uppdelat på 2 doser oralt)					
^b	Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrogram/kg en gång i veckan i 48 veckor till genotyp 1/4/6, 24 veckor till genotyp 2/3) samt ribavirin (800 till 1 400 mg uppdelat på 2 doser oralt)					
^c	Målantalet för trombocyter var ≥90 000/μl för ENABLE 1 och ≥100 000/μl för ENABLE 2. I ENABLE 1 var 682 patienter randomiserade för antiviral behandlingsfas, 2 patienter drog dock tillbaka sitt samtycke innan de fick antiviral behandling					
^d	<i>p</i> värde <0,05 för eltrombopag jämfört med placebo					
^e	64 % av patienterna som deltog i ENABLE 1 och ENABLE 2 var av genotyp 1					
^f	Post-hoc-analyser					

Andra sekundära resultat i studierna var: signifikant färre patienter som behandlades med eltrombopag avbröt i förtid sin antivirala terapi jämfört med placebo (45 % jämfört med 60 %, *p* <0,0001). En större andel av patienterna som fick eltrombopag krävde inte någon antiviral dosreduktion jämfört med placebo (45 % jämfört med 27 %). Eltrombopagbehandlingen fördröjde och minskade antalet dosreduktioner av peginterferon.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för eltrombopag för alla grupper av den pediatrika populationen för sekundär trombocytopeni (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Svår aplastisk anemi

Eltrombopag studerades i en enkelarm, singel-center öppen studie hos 43 patienter med SAA med refraktär trombocytopeni efter åtminstone en tidigare immunsuppressiv terapi (IST). Patienternas trombocytantal var ≤30 000/μl.

Majoriteten av patienterna, 33 (77 %), ansågs ha ”primär refraktär sjukdom” definierat som att de tidigare inte adekvat svarat på IST i någon linje. Resterande 10 patienter hade otillräckligt trombocytsvar efter tidigare behandlingar. Samtliga 10 hade erhållit åtminstone 2 tidigare IST behandlingsregimer och 50 % hade erhållit åtminstone 3 tidigare IST behandlingsregimer. Patienter med diagnoserna Fanconis anemi, infektion som inte svarar på lämplig behandling, PNH-klonstorlek avseende neutrofiler ≥ 50 % exkluderades från deltagande.

Inför behandlingsstart var trombocytantalet $20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobin 8,4 g/dl, ANC $0,58 \times 10^9/\text{l}$ och absolut retikulyocytantal $24,3 \times 10^9/\text{l}$. 86 % av patienterna var erytrocyttransfusionsberoende, och 91 % var trombocyttransfusionsberoende. Majoriteten av patienterna (84 %) hade erhållit åtminstone 2 tidigare immunsuppressiva behandlingar. Tre patienter hade cytogenetiska abnormiteter vid behandlingsstart.

Primärt effektmått var hematologiskt svar utvärderat efter 12 veckor med eltrombopagbehandling. Hematologiskt svar definierades som att ett eller flera av följande kriterier skulle vara uppfyllda: 1) ökning av trombocytantal till $20\,000/\mu\text{l}$ över utgångsvärdet eller stabilt trombocytantal med transfusionsberoende under åtminstone 8 veckor; 2) hemoglobinökning med $>1,5$ g/dl eller en minskning om ≥ 4 enheter av transfusioner med röda blodkroppar under 8 veckor i följd; 3) 100 % ökning av absolut neutrofilantal (ANC) eller en ANC-ökning $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Den hematologiska svarsfrekvensen var 40 % (17/43 patienter; 95 % KI 25, 56), majoriteten var unilinjär responser (13/17, 76 %) medan 3 responser var bilinjära och 1 trilinjär vecka 12. Eltrombopag sattes ut efter 16 veckor om inget hematologiskt svar eller transfusionsberoende observerades. Patienter som svarade fortsatte med behandling i en förlängningsfas av studien. Totalt 14 patienter deltog i studiens förlängningsfas. Nio av dessa patienter uppnådde ett multi-linje svar varav 4 av de 9 kvarstår på behandling och 5 har trappat ned på behandling med eltrombopag med bibehållet svar (median uppföljning: 20,6 månader; intervall 5,7 till 22,5 månader). De återstående 5 patienterna har avslutat behandlingen, varav tre av dem på grund av recidiv vid uppföljningsbesöket efter ytterligare 3 månader.

Under behandling med eltrombopag blev 59 % (23/39) trombocyttransfusionsberoende (28 dagar utan trombocyttransfusion) och 27 % (10/37) blev erytrocyttransfusionsberoende (56 dagar utan erytrocyttransfusion). Den längsta trombocyttransfusionsfria perioden var 27 dagar (median) för non-responders. Hos de patienter som svarade var den längsta trombocyttransfusionsfria perioden 287 dagar (median). Den längsta erytrocyt-transfusionsfria perioden var 29 dagar (median) för non-responders. Hos de patienter som svarade var den längsta erytrocyt-transfusionsfria perioden 266 dagar (median).

Över 50 % av de patienter som svarade, och som var transfusionsberoende vid studiestart, hade $>80\%$ minskning av både trombocyt- och erytrocyttransfusionsbehov jämfört med utgångsvärdet.

Preliminära resultat från en supporterande studie visar jämförbara resultat (studie ELT116826), som är en pågående, icke-randomiserad, fas II-, enarmad, öppen studie hos refraktära SAA-patienter. Data är begränsad till 21 av de planerade 60 patienterna där hematologiskt svar har rapporterats hos 52 % av patienterna efter 6 månader. Multilinjärt svar rapporterades hos 45 % av patienterna.

Pediatrisk population

Effekten av oral eltrombopag hos pediatriska patienter i åldrarna 2 till 17 år med refraktär/återfall i SAA (kohort A; n=14) eller behandlingsnaiva (kohort B; n=37) utvärderas i en pågående öppen, okontrollerad studie med patientanpassad dosökning (totalt N=51) (studie CETB115E2201) (se även avsnitt 4.2). Kohort A bestod av 14 patienter med refraktär (6 patienter) eller återfall av SAA (8 patienter). Dessa 14 patienter fick ett av två behandlingsalternativ: 1) eltrombopag plus häst-anti-tymocytglobulin (hATG)/cyklosporin A (CsA) eller 2) eltrombopag plus CsA. I kohort B behandlades 37 IST-naiva SAA-patienter med hATG och CsA i tillägg till eltrombopag. Behandlingsdurationen var 26 veckor med en uppföljningsperiod av 52 veckor.

Startdoser av eltrombopag var 25 mg dagligen hos patienter i åldersgruppen 1 till <6 år och 50 mg

dagligen hos patienter i åldersgruppen 6 till <18 år, oberoende av etnisk bakgrund. Patientanpassad dosökning tilläts varannan vecka tills patienten hade antingen nått måltalet för trombocytantal eller nått den maximala dosen (150 mg), beroende på vilket som inträffade först.

Det primära målet var att karakterisera farmakokinetiken för eltrombopag vid den högsta individuella steady-state-dosen (se avsnitt 5.2). Sekundära effektmål var att bedöma den övergripande svarsfrekvensen (ORR) och svarsfrekvens för blodplättar (PRR) samt att utvärdera oberoende av transfusion av röda blodkroppar och trombocyter.

ORR definierades som andelen patienter som hade antingen ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR). CR definierades som att uppfylla kriterierna oberoende av transfusion av röda blodkroppar och trombocyter, normalt åldersjusterat hemoglobin, trombocytantal $>100 \times 10^9/l$ och absolut neutrofilantal $>1,5 \times 10^9/l$. PR definierades som att uppfylla minst två eller flera av följande kriterier: absolut retikulocytantal $>30 \times 10^9/l$, trombocytantal $>30 \times 10^9/l$, absolut neutrofilantal $>0,5 \times 10^9/l$ över baslinjen med transfusionsoberoende i minst 28 dagar för trombocyter och 56 dagar för röda blodkroppar (RBC). PRR definierades även som andelen patienter som hade antingen ett fullständigt svar (CR) eller ett partiellt svar (PR). CR definierades som att uppfylla kriterierna trombocytantal $>100 \times 10^9/l$. PR definierades som att uppfylla kriteriet trombocytantal $>30 \times 10^9/l$.

Medianåldern för den totala populationen var 10 år (intervall: 2 till 17 år), 54,9 % av patienterna var män och 58,8 % var kaukasiska. Kroppsmaxindex (BMI) var i median 17,9 kg/m². 12 patienter var <6 år gamla och 39 patienter var i åldern 6 till <18 år.

ORR var 19,6 % vecka 12, 52,9 % vecka 26, 45,1 % vecka 52 och 45,1 % vecka 78 för samtliga patienter. ORR var generellt högre i kohort A än i kohort B (t.ex. 71,4 % mot 45,9 % vid vecka 26). PRR var 47,1 % vecka 12, 56,9 % vecka 26, 51,0 % vecka 52 och 49,0 % vecka 78.

Tjugoåtta (7 patienter i kohort A och 21 patienter i kohort B) av de 42 patienter som var RBC-transfusionsberoende vid baslinjen uppnådde transfusionsoberoende i minst 56 dagar under studien. Från och med brytpunkten för data (22 april-2022) var medianen för den längsta RBC-transfusionsfria perioden 264 dagar för 34 patienter (intervall: 58 till 1 074), 321 dagar (intervall: 185 till 860 dagar) för kohort A och 259 dagar (intervall: 58 till 1 074 dagar) för kohort B. Trettiofyra (8 patienter i kohort A och 25 patienter i kohort B) av de 43 patienter som var trombocyttransfusionsberoende vid baslinjen uppnådde transfusionsoberoende i minst 28 dagar under studien. Vid brytpunkten för data var medianen för den längsta blodplättstransfusionsfria perioden 263 dagar (intervall: 34 till 1 067 dagar) för 40 patienter, 268 dagar (intervall: 36 till 860 dagar) för kohort A och 250 dagar (intervall: 34 till 1 067 dagar för kohort B).

Säkerhetsresultaten överensstämde med den kända säkerhetsprofilen för eltrombopag (se avsnitt 4.8).

Effektresultaten var inte tillräckliga för att dra slutsatser om effekten av eltrombopag hos pediatrika patienter med SAA.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetik

Uppgifter om koncentration-tid för eltrombopag i plasma som samlades in hos 88 patienter med ITP i studierna TRA100773A och TRA100773B kombinerades med uppgifter från 111 friska vuxna studiedeltagare i en farmakokinetisk populationsanalys. Skattningar av $AUC_{(0-\tau)}$ och C_{max} för eltrombopag i plasma för ITP-patienter redovisas (tabell 12).

Tabell 12 Geometriskt medelvärde (95 % konfidensintervall) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos vuxna med ITP

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	AUC _(0-τ) ^a , µg.h/ml	C _{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)
^a AUC _(0-τ) och C _{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar.			

Koncentration-tid data för eltrombopag i plasma som samlats in från 590 patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna TPL103922/ENABLE 1 och TPL108390/ENABLE 2 kombinerades med data från patienter med HCV inskrivna i fas II-studien TPL102357 och friska vuxna i en populationsfarmakokinetisk analys. Plasmaeltrombopag C_{max} och AUC_(0-τ) som uppskattats för vuxna patienter med HCV inskrivna i fas III-studierna presenteras för varje studerad dos i tabell 13.

Tabell 13 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady-state av farmakokinetiska parametrar i plasma för patienter med kronisk HCV

Eltrombopagdos, en gång dagligen	N	AUC _(0-τ) , µg.h/ml	C _{max} , µg/ml
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)
AUC _(0-τ) och C _{max} baserat på populationsfarmakokinetiska post hoc-skattningar vid den högsta dosen för varje patient.			

Absorption och biotillgänglighet

Eltrombopag absorberas med en toppkoncentration 2 till 6 timmar efter oral administrering. Administrering av eltrombopag samtidigt med syraneutraliserande medel och andra produkter som innehåller polyvalenta katjoner som t.ex. mejeriprodukter och mineraltillskott minskar signifikant eltrombopagexponeringen (se avsnitt 4.2). I en studie av relativ biotillgänglighet hos vuxna gav eltrombopag pulver till oral suspension 22 % högre plasma-AUC_(0-∞) än filmdragerade tabletter. Den absoluta orala biotillgängligheten för eltrombopag efter administrering till människa har inte fastställts. Baserat på urinutsöndring och metaboliter som elimineras i feces uppskattades den orala absorptionen av läkemedelsrelaterat material efter administrering av en enkeldos på 75 mg eltrombopaglösning vara minst 52 %.

Distribution

Eltrombopag är i hög grad bundet till humana plasmaproteiner (>99,9 %), främst till albumin. Eltrombopag är ett substrat för BCRP, men inte ett substrat för P-glykoprotein eller OATP1B1.

Metabolism

Eltrombopag metaboliseras primärt via klyvning, oxidation och konjugation med glukuronsyra, glutation eller cystein. I en studie med radioaktiv isotop på människa svarade eltrombopag för cirka 64 % av AUC_{0-∞} för radioaktivt kol i plasma. Mindre metaboliter till följd av glukoronidering och oxidation detekterades även. *In vitro*-studier tyder på att CYP1A2 och CYP2C8 svarar för oxidativ

metabolisering av eltrombopag. Uridindifosfoglukoronyltransferas UGT1A1 och UGT1A3 svarar för glukuronidering och bakterier i nedre mag-tarmkanalen kan svara för metaboliseringen via klyvning.

Eliminering

Absorberad eltrombopag metaboliseras i hög grad. Den främsta vägen för utsöndring av eltrombopag är via feces (59 %) och 31 % av dosen påträffas i urinen som metaboliter. Oförändrad moderförening (eltrombopag) detekteras inte i urin. Oförändrat eltrombopag som utsöndras i feces svarar för cirka 20 % av dosen. Elimineringshalveringstiden i plasma för eltrombopag är cirka 21–32 timmar.

Farmakokinetiska interaktioner

Baserat på en humanstudie med radioaktivt märkt eltrombopag spelar glukoronidering en liten roll i metabolismen av eltrombopag. Humanstudier med levermikrosomer identifierade UGT1A1 och UGT1A3 som de enzymer som svarar för glukoronidering av eltrombopag. Eltrombopag var en hämmare av ett antal UGT-enzymers *in vitro*. Kliniskt signifikanta läkemedelsinteraktioner med glukoronidering förväntas inte på grund av begränsat bidrag av individuella UGT-enzymers i glukoronideringen av eltrombopag.

Cirka 21 % av en eltrombopagdos kan genomgå oxidativ metabolism. Humanstudier med levermikrosomer identifierade CYP1A2 och CYP2C8 som de enzymer som svarar för oxidation av eltrombopag. Eltrombopag hämmar eller inducerar inte CYP-enzymers baserat på *in vitro*- och *in vivo*-uppgifter (se avsnitt 4.5).

In vitro-studier visar att eltrombopag är en hämmare av OATP1B1-transportören och en hämmare av BCRP-transportören och eltrombopag ökade exponeringen av OATP1B1- och BCRP-substratet rosuvastatin i en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5). I kliniska studier med eltrombopag rekommenderades en dosreduktion av statiner med 50 %.

Eltrombopag kelerar med polyvalenta katjoner som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink (se avsnitt 4.2 och 4.5).

In vitro-studier visade att eltrombopag inte är ett substrat för den organiska anjontransportörspolypeptiden, OATP1B1, utan är en hämmare av denna transportör (IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro*-studier visade också att eltrombopag är ett substrat och en hämmare till bröstcancerresistansprotein [IC₅₀-värde på 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

Särskilda patientpopulationer

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt njurfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för eltrombopag 32 % till 36 % lägre hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt njurfunktion och 60 % lägre hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt njurfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Patienter med nedsatt njurfunktion ska använda eltrombopag med försiktighet och noggrann övervakning, t.ex. genom test av serumkreatinin och/eller urinanalys (se avsnitt 4.2). Effektiviteten och säkerheten av eltrombopag har inte fastställts hos patienter med både måttlig till svår nedsatt njurfunktion och nedsatt leverfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken för eltrombopag har studerats efter administrering av eltrombopag till vuxna patienter med nedsatt leverfunktion. Efter administrering av en enkeldos på 50 mg var AUC_{0-∞} för

eltrombopag 41 % högre hos patienter med lindrigt nedsatt leverfunktion och 80 % till 93 % högre hos patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion jämfört med friska försökspersoner. Det fanns betydande variabilitet och signifikant överlappning i exponeringar mellan patienter med nedsatt leverfunktion och friska försökspersoner. Koncentrationer av obundet (aktivt) eltrombopag för detta i hög grad proteinbundna läkemedel mättes inte. Inverkan av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av eltrombopag efter upprepad administrering utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 28 friska vuxna och 714 patienter med nedsatt leverfunktion (673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi). Av de 714 patienterna hade 642 lätt nedsatt leverfunktion, 67 måttligt nedsatt leverfunktion och 2 svårt nedsatt leverfunktion. Jämfört med friska frivilliga, hade patienter med lätt nedsatt leverfunktion cirka 111 % (95 % KI: 45 % till 283 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion hade cirka 183 % (95 % KI: 90 % till 459 %) högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden.

Eltrombopag bör därför inte användas till patienter med ITP som har nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-poäng ≥ 5) såvida inte den förväntade nyttan överväger den konstaterade risken för trombos i vena portae (se avsnitt 4.2 och 4.4). För patienter med HCV initieras eltrombopag med en dos på 25 mg en gång dagligen.

Etniskt ursprung

Inverkan av östasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (31 östasiater) och 88 patienter med ITP (18 östasiater). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade östasiatiska ITP-patienter cirka 49 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med icke-östasiatiska patienter, som främst var kaukasier (se avsnitt 4.2).

Inverkan av öst-/sydostasiatisk etnicitet på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys på 635 patienter med HCV (145 östasiater och 69 sydoasiater). Baserat på skattningar från denna populationsfarmakokinetiska analys hade öst-/sydostasiatiska patienter cirka 55 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -värden jämfört med patienter av med annan etnicitet vilka var övervägande kaukasier (se avsnitt 4.2).

Kön

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 111 friska vuxna (14 kvinnor) och 88 patienter med ITP (57 kvinnor). Baserat på skattningar från den populationsfarmakokinetiska analysen hade kvinnliga ITP-patienter cirka 23 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ för eltrombopag i plasma jämfört med manliga patienter utan justering för skillnader i kroppsvikt.

Inverkan av kön på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 635 patienter med HCV (260 kvinnor). Baserat på skattningar från modellen hade kvinnliga HCV-patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med manliga patienter.

Ålder

Inverkan av ålder på farmakokinetiken för eltrombopag utvärderades med hjälp av en populationsfarmakokinetisk analys med 28 friska försökspersoner, 673 patienter med HCV och 41 patienter med kronisk leversjukdom av annan etiologi i åldrarna 19 till 74 år. Det finns inga PK-data på användningen av eltrombopag till patienter över 75 år. Baserat på skattningar från modellen hade äldre (>65 år) patienter cirka 41 % högre plasmaeltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ jämfört med yngre patienter (se avsnitt 4.2).

Pediatriisk population (åldersgruppen 1–17 år)

Farmakokinetiken hos eltrombopag har utvärderats i två studier på 168 patienter med ITP som fick en dos dagligen, TRA108062/PETIT och TRA115450/PETIT-2. Skenbart clearance av eltrombopag i plasma efter peroral administrering (CL/F) ökade med ökad kroppsvikt. Inverkan av etniskt ursprung och kön på CL/F för eltrombopag i plasma var densamma hos pediatriiska och vuxna patienter. Öst-/sydostasiatiska pediatriiska ITP-patienter hade omkring 43 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma som icke-asiatiska patienter. Flickor med ITP hade ungefär 25 % högre $AUC_{(0-\tau)}$ -värden för eltrombopag i plasma jämfört med pojkar.

De farmakokinetiska parametrarna för eltrombopag hos pediatriiska patienter med ITP redovisas i tabell 14.

Tabell 14 Geometriskt medelvärde (95 % KI) för steady state av farmakokinetiska parametrar i plasma för eltrombopag hos pediatriiska patienter med ITP (dosering 50 mg en gång dagligen)

Ålder	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
12–17 år (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6–11 år (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1–5 år (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)
Data presenteras som geometriskt medelvärde (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ och $C_{\max}$ baseras på populations-PK post-hoc-estimat		

PK-data för eltrombopag i plasma som samlats in vid den högsta individuella steady state-dosen från 38 pediatriiska patienter med första linjen (kohort B) eller andra linjen (kohort A) SAA inkluderade i studien CETB115E2201 presenteras efter justering till en vanlig dos på 50 mg i tabell 15. Totalt sett var eltrombopag-clearance lägre och plasmaexponering högre för patienter i åldern 2 till <6 år jämfört med patienter i åldern 6 till <18 år.

Tabell 15 PK-parametrar för eltrombopag i steady-state i studien CETB115E2201, justerade till en dos på 50 mg, vid den högsta individuella dosen (Vecka 12 eller senare) utifrån kohort och åldersgrupp

Behandling	Åldersgrupp	Statistik	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)	C _{max} (µg/ml)
Kohort A (N=11)	2 till <6 år	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV% [†]		
	6 till <18 år	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV% [†]	63,8	58,2
Kohort B (N=27)	2 till <6 år	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV% [†]	65,6	40,6
	6 till <18 år	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV% [†]	52,6	47,2
Totalt antal patienter (N=38)	2 till <6 år	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV% [†]	64,9	42,2
	6 till < 18 år	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV% [†]	54,2	49,5
Kohort A: eltrombopag administrerad som andra linjens behandling, cohort B: eltrombopag administrerad som första linjens behandling				
* Geometriskt medelvärde				
† Geometrisk variationskoefficient (CV%)				

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering

Eltrombopag stimulerar inte trombocytproduktion hos möss, råttor eller hundar på grund av unik TPO-receptorspecificitet. Uppgifter från dessa djur modellerar därför inte fullständigt potentiella biverkningar som har samband med farmakologin för eltrombopag hos människa, inklusive reproduktions- och karcinogenicitetsstudierna.

Behandlingsrelaterade katarakter upptäcktes hos gnagare och var dos- och tidsberoende. Vid ≥ 6 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 6 veckors och råttor efter 28 veckors dosering. Vid ≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC, iaktogs katarakter hos möss efter 13 veckors och hos råttor efter 39 veckors dosering. Vid icke-tolererade doser till ej använda juvenila råttor som doserades från dag 4–32 (ungefär motsvarande ett 2-årigt barn i slutet av doseringsperioden) sågs okulär grumling (ingen histologisk undersökning utförd) vid 9 gånger den maximala humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag, baserat på AUC. Katarakt observerades dock inte hos juvenila råttor som fick tolererade doser vid 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter, baserat på AUC. Katarakter har inte iakttagits hos vuxna hundar efter 52 veckors dosering vid 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Renal tubulär toxicitet iaktogs i studier med en varaktighet på upp till 14 dagar på möss och råttor vid exponeringar som i allmänhet förknippades med morbiditet och mortalitet. Tubulär toxicitet iaktogs även i en 2-årig oral karcinogenicitetsstudie på möss vid doser på 25, 75 och 150 mg/kg/dag. Effekterna var mindre allvarliga vid lägre doser och karakteriserades av ett spektrum av regenerativa förändringar. Exponeringen vid den lägsta dosen var 1,2 eller 0,8 gånger den humana kliniska exponeringen baserat på AUC hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 0,6 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC. Njureffekter iaktogs inte hos råttor efter 28 veckor eller hos hundar efter 52 veckor vid exponeringar 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Hepatocytdegeneration och/eller -nekros, ofta åtföljt av förhöjda leverenzymerna i serum, iaktogs hos möss, råttor och hundar vid doser som förknippades med morbiditet och mortalitet eller som tolererades dåligt. Inga levereffekter iaktogs efter kronisk dosering hos råttor (28 veckor) och hos hundar (52 veckor) vid 4 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna ITP-patienter och 3 respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger respektive ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Vid dåligt tolererade doser hos råttor och hundar (>10 eller 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och >4 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) iaktogs minskade antal retikulocyter och regenerativ erytroid hyperplasi i benmärgen (endast råttor) i kortvariga studier. Det fanns inga anmärkningsvärda effekter på mängden röda blodkroppar eller antal retikulocyter efter dosering i upp till 28 veckor hos råttor, 52 veckor hos hundar och 2 år hos möss eller råttor vid maximalt tolererade doser, som var 2 till 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och ≤2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC.

Endostal hyperostosis iaktogs i en 28 veckors toxicitetsstudie på råttor vid en icke-tolererad dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger respektive 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC). Inga benförändringar iaktogs hos möss eller råttor efter livstidsexponering (2 år) vid 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag baserat på AUC.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Eltrombopag var inte karcinogent hos möss vid doser upp till 75 mg/kg/dag eller hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag (exponeringar upp till 4 gånger respektive 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Eltrombopag var inte mutagen eller klastogen i en bakteriell mutationsanalys eller i två *in vivo*-analyser av råttor (mikronukleär och icke schemalagd DNA-syntes, 10 gånger respektive 8 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på C_{max}). I *in vitro*-analysen av muslymfom var eltrombopag marginellt positivt (<3-faldig ökning av mutationsfrekvens). Dessa *in vitro*- och *in vivo*-fynd tyder på att eltrombopag inte utgör någon genotoxisk risk för människor.

Reproduktionstoxicitet

Eltrombopag påverkade inte kvinnlig fertilitet, tidig embryoutveckling eller embryofetal utveckling hos råttor vid doser upp till 20 mg/kg/dag (2 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna

eller pediatrika (12–17 år) ITP-patienter vid 75 mg/dag och ekvivalent till den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Det fanns heller ingen effekt på embryofetal utveckling hos kaniner vid doser upp till 150 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (0,3 till 0,5 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vid en maternell toxisk dos på 60 mg/kg/dag (6 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) till råttor förknippades dock eltrombopagbehandling med embryoletalitet (ökad förlust av pre- och post-implantation), minskad fetal kroppsvikt och gravid livmodervikt i studien av kvinnlig fertilitet och låg förekomst av halsrevben och minskad fetal kroppsvikt i studien av den embryofetala utvecklingen. Eltrombopag bör endast användas under graviditet om den förväntade nyttan motiverar den eventuella risken för fostret (se avsnitt 4.6). Eltrombopag påverkade inte manlig fertilitet hos råttor vid doser upp till 40 mg/kg/dag, den högsta testade dosen (3 gånger den humana kliniska exponeringen hos ITP-patienter vid 75 mg/dag och 2 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). I studien av pre- och post-natal utveckling hos råttor fanns inga oönskade effekter på dräktighet, födande eller laktation hos F₀-honrättor vid maternellt icke-toxiska doser (10 och 20 mg/kg/dag) och inga effekter på tillväxt, utveckling, neurobeteende- eller reproduktionsfunktion hos avkomman (F₁). Eltrombopag detekterades i plasman hos alla F₁-rättningar under hela den 22 timmar långa provtagningsperioden efter administrering av läkemedel till F₀-modern, vilket tyder på att rättungen troligtvis exponerades för eltrombopag via laktation.

Fototoxicitet

In vitro-studier med eltrombopag tyder på en potentiell fototoxicitetsrisk. Hos gnagare fanns det dock inget bevis för kutan fototoxicitet (10 respektive 7 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna respektive pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 5 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC) eller okulär fototoxicitet (≥ 4 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna eller pediatrika ITP-patienter vid 75 mg/dag och 3 gånger den humana kliniska exponeringen hos HCV-patienter vid 100 mg/dag, baserat på AUC). Vidare visade en klinisk farmakologistudie med 36 studiedeltagare inget bevis för ökad fotosensitivitet efter administrering av eltrombopag 75 mg. Detta mättes med fördröjt fototoxiskt index. En potentiell risk för fotoallergi kan likväl inte uteslutas, eftersom ingen specifik preklinisk studie kunde genomföras.

Juvenila djurstudier

Vid ej tolererade doser hos råttor före avväjning observerades okulär grumling. Vid tolererade doser observerades ingen okulär grumling (se ovanstående avsnitt "Säkerhetsfarmakologi och toxicitet vid upprepad dosering"). Sammanfattningsvis kan man, med hänsyn till exponeringsmarginalerna baserat på AUC, inte utesluta en risk för eltrombopagrelaterad katarakt hos barn. Inga resultat hos juvenila råttor tyder på en större risk för toxicitet med eltrombopagbehandling hos pediatrika än hos vuxna ITP-patienter.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol (E421)
Sukralos
Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Efter beredning bör läkemedlet administreras omedelbart, men kan lagras i högst 30 minuter.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Värmeförseglade folie laminat-dospåsar. Laminatet består av polyester (PET)/orienterad polyamid (OPA)-/9 µm aluminiumfolie (AL)-/polyeten med låg densitet (LDPE). Produktens kontaktmaterial är polyeten värmeförseglingslagret. Dospåsarna är förpackade i ett kit tillsammans med en 40 ml HDPE blandningsflaska och 30 engångsdoseringssprutor om 20 ml för oral användning (polypropen/silikongummi) med 1 ml-gradering. Dessutom medföljer ett skruvlock (etenvinylacetat /LDPE) till vilken sprutan kan anslutas.

Förpackning om 30 dospåsar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Bruksanvisning

Undvik direktkontakt med läkemedlet. Tvätta omedelbart alla exponerade områden med tvål och vatten.

Beredning och administrering av pulver till oral suspension:

- Administrera den orala suspensionen omedelbart efter beredningen. Kasta suspensionen om den inte administrerats inom 30 minuter efter beredningen.
- Suspensionen ska endast beredas med vatten.
- Tillsätt 20 ml vatten och innehållet i ordinerat antal dospåsar (beroende på rekommenderad dos) till medföljande blandningsflaska och blanda försiktigt.
- Ge hela flaskans innehåll till patienten med hjälp av en medföljande orala doseringsspruta.
- VIKTIGT! Eftersom en del läkemedel kommer att finnas kvar i flaskan ska följande steg utföras:
- Tillsätt 10 ml vatten till blandningsflaskan och blanda försiktigt.
- Ge hela flaskans innehåll till patienten med hjälp av samma orala doseringsspruta.

Rengör blandningstillbehören:

- Kassera den använda doseringssprutan.
- Skölj blandningsflaskan och locket under rinnande vatten. (Blandningsflaskan kan bli missfärgad av medicinen, vilket är normalt).
- Låt samtliga tillbehör lufttorka.
- Tvätta händerna med tvål och vatten.

Återanvänd inte den orala doseringssprutan. En ny engångsdoseringsspruta för oral användning ska användas för att förbereda varje dos Revolade för oral suspension.

Ytterligare information om beredning och administrering av suspensionen finns i bruksanvisningen i bipacksedeln.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/00013

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 11 mars 2010

Datum för den senaste förnyelsen: 15 januari 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<https://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg och 75 mg filmdragerade tabletter:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

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

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

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

Revolade 25 mg pulver till oral suspension:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 FÖRPACKNINGAR om 28) TABLETTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 12,5 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

Multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/010 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/011 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/012 84 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 12,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONG

Flerpack om 84 (3 förpackningar om 28 filmdragerade tabletter) – utan blue box – 12,5 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 12,5 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter. Komponent i en multiförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/10/612/012

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 12,5 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 25 mg – 14, 28, 84 (3 FÖRPACKNINGAR om 28) TABLETTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

Multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/001 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/002 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/003 84 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 25 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONG

Flerpack om 84 (3 förpackningar om 28 filmdragerade tabletter) – utan blue box – 25 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter. Komponent i en multiförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/003

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

revolade 25 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 50 mg – 14, 28, 84 (3 FÖRPACKNINGAR om 28) TABLETTER****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

Multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/004 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/005 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/006 84 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 50 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONG

Flerpack om 84 (3 förpackningar om 28 filmdragerade tabletter) – utan blue box – 50 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter. Komponent i en multiförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/10/612/006

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 50 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

Blister

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG MED 75 mg – 14, 28, 84 (3 FÖRPACKNINGAR om 28) TABLETTER****1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter

28 filmdragerade tabletter

Multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning. Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/007 (14 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/008 (28 filmdragerade tabletter)
EU/1/10/612/009 84 filmdragerade tabletter (3 förpackningar om 28)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

revolade 75 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ MELLANKARTONG

Flerpack om 84 (3 förpackningar om 28 filmdragerade tabletter) – utan blue box – 75 mg filmdragerade tabletter

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

28 filmdragerade tabletter. Komponent i en multiförpackning, kan inte säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/009

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

revolade 75 mg

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**Blister****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong med 25 mg pulver till oral suspension

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Revolade 25 mg pulver till oral suspension

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 dospåsar och 1 blandningsflaska + 30 engångssprutor för oral användning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 30 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/10/612/013 (30 dospåsar med pulver till oral suspension)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

revolade 25 mg dospåsar

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTERFÖRPACKNINGEN

Kartong med 25 mg pulver till oral suspension – utan blue box – 30 dospåsar

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Revolade 25 mg pulver till oral suspension

eltrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En dospåse innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 dospåsar.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

Använd inom 30 minuter efter beredning.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

EU/1/10/612/013

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

revolade 25 mg dospåsar

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR DOSPÅSE

1. LÄKEMEDLETS NAMN SAMT ADMINISTRATIONSVÄG
--

Revolade 25 mg pulver till oral suspension

eltrombopag

Oral användning

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Novartis Europharm Limited

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter

eltrombopag

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är till dig eller ditt barn – men i bipacksedeln står det endast ”du”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revolade är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Revolade
3. Hur du tar Revolade
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revolade ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Revolade är och vad det används för

Revolade innehåller eltrombopag, som tillhör en grupp läkemedel som kallas för *trombopoetinreceptoragonister*. Det används för att öka antalet blodplättar i ditt blod. Blodplättar är blodkroppar som bidrar till att minska eller förhindra blödning.

- Revolade används för att behandla en blödningsrubbnings som kallas för *immunologisk (primär) trombocytopeni* (ITP) hos patienter från 1 års ålder som redan tagit andra läkemedel (kortikosteroider eller immunglobuliner) som inte har fungerat.

ITP orsakas av ett lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*). Personer med ITP har en ökad blödningsrisk. Symtom som patienter med ITP kan märka omfattar *petekier* (nålspetsstora, platta, runda, röda märken under huden), blåmärken, näsblod, blödande tandkött och blödningar som inte stoppar om de skär sig eller skadar sig.

- Revolade kan också användas för att behandla lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*) hos vuxna med hepatit C-virus (HCV) infektion om de haft problem med biverkningar av interferonbehandling. Många med hepatit C kan ha lågt antal blodplättar, inte bara som en följd av sjukdomen utan också på grund av vissa av de antivirala läkemedel som används för att behandla den. Genom att ta Revolade kan det bli lättare att fullfölja en hel kur med antiviralt läkemedel (peginterferon och ribavirin).
- Revolade kan också användas för att behandla vuxna patienter med lågt antal blodkroppar som orsakats av svår aplastisk anemi (SAA). SAA är en sjukdom där benmärgen är skadad, vilket orsakar brist på röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar (leukopeni) och blodplättar (trombocytopeni).

2. Vad du behöver veta innan du tar Revolade

Ta inte Revolade

om du är **allergisk** mot eltrombopag eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 under **"Innehållsdeklaration"**).

➔ **Kontrollera med din läkare** om du tror att detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Revolade:

- om du har **leverproblem**. Om man har lågt antal blodplättar och samtidigt en framskriden kronisk (långvarig) leversjukdom är risken större för biverkningar, även livshotande leverskador och blodproppar. Om läkaren anser att fördelarna med att ta Revolade överväger riskerna kommer du att följas upp noggrant under behandlingen.
- om det finns **risk för att du får blodpropp i dina vener eller artärer** eller om du vet att det är vanligt med blodpropp i din familj.

Du kan ha **högre risk för blodproppar**:

- när du blir äldre
- om du har behövt ligga till sängs en längre tid
- om du har cancer
- om du tar p-piller eller hormonersättningsterapi
- om du nyligen har opererats eller skadat dig fysiskt
- om du är mycket överviktig
- om du röker
- om du har en avancerad kronisk leversjukdom.

➔ Om något av detta gäller dig, **tala om det för din läkare** innan behandlingen börjar. Du ska inte ta Revolade såvida inte läkaren anser att de förväntade fördelarna uppväger risken för blodpropp.

- om du har **katarakt** (grumling av ögats lins)
- om du har någon annan **blodsjukdom**, såsom *myelodysplastiskt syndrom (MDS)*. Din läkare kommer att göra tester för att kontrollera att du inte har denna blodsjukdom innan du börjar med Revolade. Om du har MDS och tar Revolade kan din MDS förvärras.

➔ Tala om för din läkare om något av detta stämmer in på dig.

Ögonundersökningar

Din läkare kommer att rekommendera att du kontrolleras med avseende på katarakt. Om du inte går på rutinundersökningar av ögonen bör din läkare ordna regelbundna undersökningar. Du kan också bli kontrollerad för förekomst av blödningar i och runt näthinna (det ljuskänsliga skiktet av celler i bakre delen av ögat).

Du behöver ta prov regelbundet

Innan du börjar ta Revolade tar din läkare blodprov för att kontrollera dina blodkroppar, bland annat blodplättarna. Dessa prov upprepas med vissa mellanrum under tiden du tar läkemedlet.

Blodprov för att kontrollera leverfunktionen

Revolade kan göra att dina leverprover visar tecken på leverskador – en ökning av vissa leverenzzymer, särskilt bilirubin och alanin-/aspartat-transaminaser. Om du tar interferon-baserade läkemedel tillsammans med Revolade för behandling av lågt antal blodplättar på grund av hepatit C kan vissa leverproblem förvärras.

Du kommer att få lämna blodprov för att kontrollera din leverfunktion innan du börjar ta Revolade och med vissa mellanrum under tiden du tar det. Du kan behöva sluta ta Revolade om mängden av dessa ämnen ökar för mycket eller om du får andra tecken på leverskada.

➔ **Läs informationen "Leverproblem" i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

Blodprov för att kontrollera antalet blodplättar

Om du slutar ta Revolade är det troligt att du får ett lågt antal blodplättar igen efter flera dagar. Antalet blodplättar kommer att kontrolleras och läkaren kommer att diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder med dig.

Ett mycket högt antal blodplättar kan öka risken för blodproppar. Blodproppar kan emellertid bildas även vid normalt eller till och med lågt antal blodplättar. Läkaren kommer att justera din Revolade-dos så att ditt blodplättsvärde inte blir för högt.



Sök omedelbart medicinsk hjälp om du har något av dessa tecken på **blodpropp**:

- **svullnad, smärta** eller ömhet **i ett ben**
- **plötslig andfåddhet**, speciellt tillsammans med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
- buksmärta, förstorad buk, blod i avföringen

Kontroll av din benmärg

Hos personer som har problem med benmärgen kan läkemedel som Revolade göra att problemen förvärras. Tecken på benmärgsförändringar kan visa sig som onormala resultat på dina blodprover. Läkaren kan också göra tester för att direkt kontrollera din benmärg under behandlingen med Revolade.

Kontroller för magblödning

Om du tar interferonbaserade behandlingar tillsammans med Revolade kommer du att följas upp för eventuella tecken på blödning i mage eller tarmar när du har slutat ta Revolade.

Hjärtövervakning

Din läkare kan anse det nödvändigt att övervaka ditt hjärta under behandlingen med Revolade och undersöka hjärtat med EKG (elektrokardiogram).

Äldre personer (65 år och äldre)

Det finns begränsade data om användning av Revolade hos patienter i åldern 65 år och äldre. Försiktighet bör iaktas vid användning av Revolade om du är 65 år eller äldre.

Barn och ungdomar

Revolade rekommenderas inte till barn under 1 år som har ITP. Det rekommenderas inte heller till personer under 18 år som har lågt antal blodplättar på grund av hepatit C eller svår aplastisk anemi.

Andra läkemedel och Revolade

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria sådana och vitaminer.

Vissa vanliga läkemedel samverkar med Revolade – det gäller receptbelagda och receptfria läkemedel och mineraler. Dessa omfattar:

- syraneutraliserande läkemedel för att behandla **sur mage, halsbränna** eller **magsår** (se även *"När du ska ta det"* i avsnitt 3)
 - läkemedel som kallas statiner, för att **sänka kolesterolvärdet**
 - vissa läkemedel för att behandla **HIV-infektion** som t.ex. lopinavir och/eller ritonavir
 - ciklosporin som används vid **transplantationer** eller **immunsjukdomar**
 - mineraler som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink som kan finnas i **vitamin- och mineraltillskott** (se även *"När du ska ta det"* i avsnitt 3)
 - läkemedel som t.ex. metotrexat och topotekan, för att behandla **cancer**
- ➔ **Tala om för din läkare** om du tar något av dessa. Vissa av dem ska inte tas tillsammans med Revolade. Dosen behöver kanske justeras eller så kan du behöva ändra tidpunkten när du tar dem. Läkaren går igenom de läkemedel du tar och föreslår lämpliga ersättningar om det behövs.

Om du också tar läkemedel som förhindrar blodpropp är risken för blödning större. Din läkare diskuterar det med dig.

Om du tar **kortikosteroider, danazol** och/eller **azatioprin** kan du behöva ta lägre doser eller sluta ta dem under tiden du tar Revolade.

Revolade med mat och dryck

Ta inte Revolade tillsammans med mejeriprodukter eller mjölkdrycker eftersom det kalcium som finns i mejeriprodukter påverkar upptaget av medicinen. För mer information se "*När du ska ta det*" i avsnitt 3.

Graviditet och amning

Använd inte Revolade om du är gravid såvida inte läkaren speciellt rekommenderar det. Effekten av Revolade under graviditet är inte känd.

- **Tala om för din läkare om du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- **Använd en tillförlitlig preventivmetod** när du tar Revolade för att förhindra graviditet.
- **Om du blir gravid under behandlingen** med Revolade ska du tala om det för din läkare.

Amma inte under tiden du tar Revolade. Det är inte känt om Revolade går över i modersmjölk.

➔ **Om du ammar** eller planerar att amma ska du tala om det för läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Revolade kan göra dig yr och ge andra biverkningar som kan göra dig mindre uppmärksam.

➔ **Kör inte bil och använd inte maskiner** om du inte är säker på att du är opåverkad.

Revolade innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Revolade

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ändra inte dosen eller dosschemat för hur du tar Revolade om inte din läkare eller apotekspersonal rekommenderar dig att göra det. Medan du tar Revolade kommer du att stå under kontroll av en läkare med specialistkunskaper i behandling av din sjukdom.

Hur mycket du ska ta

För ITP

Vuxna och barn (6–17 år) – den vanliga startdosen för ITP är **en 50 mg-tablett** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung kan du behöva börja med en **lägre dos på 25 mg**.

Barn (1–5 år) – den vanliga startdosen för ITP är **en 25 mg-tablett** Revolade om dagen.

För hepatit C

Vuxna – den vanliga startdosen för hepatit C är **en 25 mg-tablett** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung ska du börja med **samma dos på 25 mg**.

För SAA

Vuxna – den vanliga startdosen för SAA är **en 50 mg-tablett** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung kan du behöva börja med en **lägre dos på 25 mg**.

Det kan ta 1 till 2 veckor innan Revolade börjar verka. Beroende på hur du reagerar på Revolade kan din läkare rekommendera att din dagliga dos ändras.

Hur du tar tabletterna

Svälj tabletten hel med lite vatten.

När du ska ta det

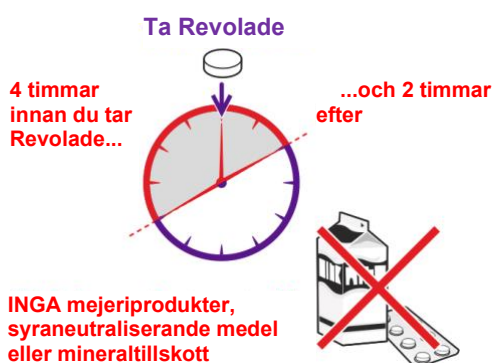
Se till att du under

- **4 timmar innan** du tar Revolade
- och **2 timmar efter** att du tagit Revolade

inte äter eller dricker något av följande:

- **mejeriprodukter** som t.ex. ost, smör, yoghurt eller glass
- **mjölk eller milkshake**, drycker som innehåller mjölk, yoghurt eller grädde
- **syranutraliserande medel**, en typ av läkemedel mot sur mage och halsbränna
- vissa **mineral- och vitamintillskott**, t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink.

Om du gör det tas inte medicinen upp av kroppen på rätt sätt.



Tala med din läkare om du vill ha mer råd om lämplig mat och dryck.

Om du har tagit för stor mängd av Revolade

Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Visa dem förpackningen eller denna bipacksedel om möjligt.

Du kommer att övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och få lämplig behandling omedelbart.

Om du har glömt att ta Revolade

Ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte mer än en dos Revolade på en dag.

Om du slutar att ta Revolade

Sluta inte ta Revolade utan att ha talat med din läkare. Om läkaren råder dig att sluta med behandlingen kommer dina blodplättar att kontrolleras varje vecka i fyra veckor. Se även "**Blödning eller blåmärken efter att du slutat med behandlingen**" i avsnitt 4.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Symtom som behöver behandling: uppsök läkare

Personer som tar Revolade för antingen ITP eller låg blodplättsnivå på grund av hepatit C kan få tecken på potentiellt allvarliga biverkningar. **Det är viktigt att du berättar för läkare om du utvecklar sådana symtom.**

Högre risk för blodproppar

Vissa personer kan ha en högre risk för blodproppar och läkemedel som Revolade kan göra problemet värre. Plötslig blockering av ett blodkärl på grund av en blodpropp är en ovanlig biverkning och kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.



Sök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på blodpropp, som t.ex.:

- **svullnad, smärta, värme, rodnad** eller ömhet i ett ben
- **plötslig andfåddhet**, speciellt tillsammans med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
- buksmärta, förstord buk, blod i avföringen.

Leverproblem

Revolade kan orsaka förändringar som visar sig i blodprover och kan vara tecken på leverskada. Leverproblem (förhöjda enzymvärden i blodprover) är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer. Andra leverproblem är mindre vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.

Om du har något av följande tecken på leverproblem:

- **gulfärgning** av huden eller ögonvitrorna (gulsot)
- ovanligt **mörkfärgad urin**

➔ **tala omedelbart om det för din läkare**

Blödning eller blåmärken efter att du slutat med behandlingen

Inom två veckor efter att du slutat ta Revolade återgår ditt blodplättsvärde vanligtvis till värdet som var innan du började ta Revolade. Det lägre blodplättsantalet kan öka risken för blödningar och blåmärken. Läkaren kontrollerar ditt blodplättsvärde i minst 4 veckor efter att du slutat ta Revolade.

➔ **Tala om för läkaren** om du får blödningar eller blåmärken när du slutat ta Revolade.

Vissa människor kan få problem med **blödningar i matsmältningssystemet** när de har slutat ta peginterferon, ribavirin och Revolade. Symtomen är:

- svart tjärliknande avföring (missfärgad avföring är en mindre vanlig biverkning som kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
- blod i avföringen
- blodkräkning eller kräkning som ser ut som kaffesump.

➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du får något av dessa symtom.

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos vuxna patienter med ITP:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- förkylning
- illamående
- diarré
- hosta
- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna (övre luftvägsinfektion)
- ryggsmärta

Mycket vanliga biverkningar som kan dyka upp i blodprov:

- ökning av leverenzym alaninaminotransferas (ALAT)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- muskelsmärta, muskelspasm, muskelsvaghet
- skelettsmärta
- kraftig menstruationsblödning eller förlängd menstruation

- ont i halsen och obehag när man sväljer
- ögonproblem bland annat onormalt syntest, torra ögon, ögonsmärta och dimsyn
- kräkningar
- influensa
- munsår
- lunginflammation
- irritation och inflammation (svullnad) i bihålorna
- inflammation (svullnad) och infektion av tonsillerna
- infektion i lungorna, bihålorna, näsan och halsen
- tandköttinflammation
- aptitlöshet
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- minskad hudkänslighet
- dåsighet
- öronsmärta
- smärta, svullnad och ömhet i ett benen (vanligtvis vaden) med varm hud i det drabbade området (tecken på blodpropp i en djup ven)
- lokal, blodfylld svullnad på grund av ett brustet blodkärl (hematom)
- värmevallningar
- problem i munnen, bland annat muntorrhet eller sår i munnen, känslig tunga, blödande tandkött, munsår
- rinnande näsa
- tandvärk
- buksmärta
- onormal leverfunktion
- hudförändringar, bland annat kraftig svettning, kliande upphöjda utslag, röda fläckar, förändrat utseende
- håravfall
- skumliknande, skummande urin eller urin med synliga bubblor (tecken på protein i urinen)
- feber, varmkänsla
- bröstsmärta
- känna sig svag
- sömnproblem, nedstämdhet
- migrän
- nedsatt syn
- svimningskänsla (yrsel)
- matsmältningsbesvär/gaser

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- minskat antal vita blodkroppar
- minskad hemoglobinnivå
- ökat antal eosinofiler
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)
- ökade nivåer av urinsyra
- minskade nivåer av kalium
- ökade nivåer av kreatinin
- ökade halter av alkaliskt fosfatas
- ökning av leverenzym aspartataminotransferas (ASAT)
- ökning av bilirubin (ett ämne som produceras i levern) i blodet
- ökade nivåer av vissa proteiner

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- allergisk reaktion
- avbruten blodtillförsel till en del av hjärtat
- plötslig andfåddhet, speciellt vid samtidig kraftig smärta i bröstet och/eller snabb andning, vilket kan vara tecken på blodpropp i lungorna (se ”**Högre risk för blodproppar**” tidigare i avsnitt 4)
- förlorad funktion i en del av lungan orsakad av en blockering i lungartären
- möjlig smärta, svullnad och/eller rodnad runt en ven, vilket kan vara tecken på blodpropp i en ven
- gulfärgning av huden och/eller buksmärta, vilket kan vara tecken på blockering i gallvägarna, leverskada, leverskada på grund av inflammation (se ”**Leverproblem**” tidigare i avsnitt 4)
- leverskada på grund av medicinering
- snabba hjärtslag, oregelbunden puls, blå missfärgning av huden, störningar av hjärtrytmen (QT-förlängning) vilket kan vara tecken på störningar relaterade till hjärtat och blodkärlen
- blodpropp
- rodnad
- smärtande, svullna leder som orsakas av urinsyra (gikt)
- bristande intresse, humörförändringar, gråt som är svårt att stoppa, eller sker vid oväntade tidpunkter
- problem med balans, tal- och nervfunktion, darrningar
- smärtsam och onormal hudkänslighet
- förlamning av en sida av kroppen
- migrän med aura
- nervskada
- utvidgning eller svullnad av blodkärl som orsakar huvudvärk
- ögonproblem inklusive ökad produktion av tårar, grumlad lins i ögat (grå starr), blödning i näthinna, torra ögon
- problem med näsan, halsen och bihålorna, andningsproblem när man sover
- mun- och hals- blåsor/sår
- minskad aptit
- problem med matsmältningssystemet, bland annat: ofta förekommande avföring, matförgiftning, blod i avföringen, kräkning av blod
- blödning från ändtarmen, ändrad färg på avföring, uppblåst mage, förstoppning
- problem i munnen, bland annat muntorrhet eller sår i munnen, tungsmärta, blödande tandkött, obehag i munnen
- solbränna
- känna sig varm, känna sig orolig
- rodnad eller svullnad runt sår
- blödningar i huden runt en kateter (om sådan finns)
- känsla av främmande föremål i kroppen
- njurproblem, bland annat: inflammation i njuren, ökat behov av att urinera på natten, njursvikt, vita blodkroppar i urinen
- kallsvettningar
- generell olustkänsla
- hudinfektion
- hudförändringar inklusive hudmissfärgning, exfoliering (peeling), rodnad, klåda och svettning
- muskelsvaghet
- cancer i ändtarm och tjocktarm

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i laboratorietester:

- förändringar i form av röda blodkroppar
- förekomst av vita blodkroppar under utveckling som kan indikera vissa sjukdomar
- ökat antal blodplättar
- minskade nivåer av kalcium
- minskat antal röda blodkroppar (anemi) orsakad av överdriven destruktion av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)
- ökat antal myelocyter
- ökat antal bandneutrofiler
- ökad nivå av blodurea
- ökad nivå av protein i urin
- ökade nivåer av blodalbumin
- ökade nivåer av totalprotein
- minskade nivåer av blodalbumin
- ökat pH-värde i urinen
- ökade nivåer av hemoglobin

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos barn (i åldern 1 till 17 år) med ITP:

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** barn

- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna, förkylning (övre luftvägsinfektion)
- diarré
- buksmärta
- hosta
- feber
- illamående

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** barn

- sömnsvärigheter (sömnlöshet)
- tandvärk
- smärta i näsan och halsen
- kliande, rinnande eller blockerad näsa
- halsont, snuva, nästäppa och nysningar
- munproblem inklusive torr mun, ont i munnen, känslig tunga, blödande tandkött, munsår

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade i kombination med peginterferon och ribavirin hos patienter med HCV:**Mycket vanliga biverkningar**

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer

- huvudvärk
- aptilöshet
- hosta
- illamående, diarré
- muskelsmärta, muskelsvaghet
- klåda
- känna sig trött
- feber
- ovanligt håravfall
- känna sig svag
- influensaliknande sjukdom

- svullnad i händer eller fötter
- frossa

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer

- infektion i urinvägarna
- inflammation i näspassager, hals och mun, influensaliknande symtom, muntorrhet, sår eller inflammerad mun, tandvärk
- viktninskning
- sömnstörningar, onormal sömnighet, depression, ångest
- yrsel, problem med uppmärksamhet och minne, förändring i humör
- minskad hjärnfunktion orsakat av leverskada
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- feber, huvudvärk
- ögonproblem, inklusive grumlig lins i ögat (grå starr), torra ögon, små gula avlagringar i näthinna, gulfärgning av ögonvita
- blödning i näthinna
- svimningskänsla (yrsel)
- snabba eller oregelbundna hjärtslag (hjärtklappning), andfåddhet
- hosta som leder till slem, rinnande näsa, influensa, munsår, ont i halsen och obehag vid sväljning
- besvär från magtarmkanalen, inklusive kräkningar, magont, matsmältningsbesvär, förstoppning, svullnad i magen, smakstörningar, hemorrojder, obehag/magsmärta, svullna blodkärl och blödande matstrupe
- tandvärk
- leverproblem, inklusive tumör i levern, gulfärgning av ögonvitor eller huden (gulsot), leverskada på grund av medicinering (se **"Leverproblem"** tidigare i avsnitt 4)
- hudförändringar, inklusive utslag, torr hud, eksem, hudrodnad, klåda, överdriven svettning, ovanliga hudtillväxter, håravfall
- ledsmärta, ryggsmärta, skelettsmärta, smärta i extremiteter (armar, ben, händer eller fötter), muskelspasmer
- irritabilitet, generellt illamående, hudreaktioner såsom rodnad eller svullnad och smärta vid injektionsstället, bröstsmärta, och obehag, ansamling av vätska i kroppen eller extremiteter som orsakar svullnad
- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna, förkylning (övre luftvägsinfektion), inflammation i slemhinnan i bronkerna
- nedstämdhet, ångest, sömnproblem, nervositet

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- ökad nivå blodsocker (glukos)
- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal neutrofiler
- minskad nivå av blodalbumin
- minskad nivå av hemoglobin
- ökning av bilirubin i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- förändringar i enzymer som styr blodkoagulering

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer

- smärtsam urinering
- störningar i hjärtrytmen (QT-förlängning)
- maginfluensa (gastroenterit), halsont

- munblåsor/- sår, maginflammation
- hudförändringar inklusive färgförändring, exfoliering (peeling), rodnad, klåda, hudförändring och nattlig svettning
- blodproppar i en ven i levern (eventuell lever- och/ eller matsmältningssystemskada)
- onormal blodproppsbildning i små blodkärl med njursvikt
- utslag, blåmärken på injektionsstället, obehag i bröstet
- minskat antal röda blodkroppar (anemi) orsakad av överdriven destruktion av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)
- förvirring, agitation
- leversvikt

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos patienter med svår aplastisk anemi (SAA):

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer

- hosta
- huvudvärk
- mun och halssmärta
- diarré
- känna sig sjuk, (illamående)
- ledsmärta (artralgi)
- smärta i extremiteterna (armar, ben, händer och fötter)
- yrsel
- känsla av väldig trötthet
- feber
- frossa
- kliande ögon
- blåsor i munnen
- buksmärtor
- muskelryckningar

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- onormala förändringar i cellerna i benmärgen
- ökning av leverenzym aspartataminotransferas (ASAT)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer

- ångest
- depression
- känna sig kall (frysa)
- generellt må dåligt
- ögonproblem, inklusive synproblem, dimsyn, grumlig lins i ögat (grå starr), fläckar eller avsättningar i ögats glaskropp (fläckar i synfältet), torra ögon, kliande ögon, gulfärgning av ögonvitorna eller huden
- näsblod
- blödande tandkött
- matsmältningsproblem, inklusive sväljsvårigheter, munsmärta, svullen tunga, kräkningar, aptitlöshet, magont/obehag, svullnad i magen, gasbildning, förstoppning, störningar av tarmkanalens rörelser som kan orsaka förstoppning, uppblåsthet, diarré och/ eller ovan nämnda symtom, förändring av färg på avföringen
- svimning
- hudproblem inklusive små röda eller lila fläckar som orsakats av blödning i huden (petekier) utslag, klåda, nässelfeber, hudskada

- blödning i tandkött
- ryggsmärta
- muskelsmärta
- skelettsmärta
- svaghet (asteni)
- svullnad i nedre extremiteter på grund av ackumulering av vätskor
- onormalt färgad urin
- avbrott i blodtillförseln till mjälte (mjältinfarkt)
- rinnande näsa

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- ökning av enzymer på grund av muskelnedbrytning (kreatinfosfokinas)
- ackumulering av järn i kroppen (järnöverbelastning)
- minskade blodsockernivåer (hypoglykemi)
- ökning av bilirubin (ett ämne som produceras i levern) i blodet
- minskade nivåer av vita blodkroppar

Biverkningar med okänd frekvens

Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

- missfärgning av huden
- mörkare hudton
- leverskada på grund av medicinering

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revolade ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterkarta efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen i Revolade är eltrombopag

12,5 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 12,5 mg eltrombopag.

25 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 25 mg eltrombopag.

50 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 50 mg eltrombopag.

75 mg filmdragerade tabletter

En filmdragerad tablett innehåller eltrombopagolamin motsvarande 75 mg eltrombopag.

Övriga innehållsämnen är: hypromellos, makrogol 400, magnesiumstearat, mannitol (E421), mikrokristallin cellulosa, povidon, natriumstärkelseglykolat, titandioxid (E171).

Revolade 12,5 mg och 25 mg filmdragerade tabletter innehåller också polysorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter innehåller också röd järnoxid (E172) och gul järnoxid (E172).

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter innehåller också röd järnoxid (E172) och svart järnoxid (E172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revolade 12,5 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, vita, stansade med "GS MZ1" och "12,5" på en sida.

Revolade 25 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, vita, stansade med "GS NX3" och "25" på en sida.

Revolade 50 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, bruna, stansade med "GS UFU" och "50" på en sida.

Revolade 75 mg filmdragerade tabletter är runda, bikonvexa, rosa, stansade med "GS FFS" och "75" på en sida.

De levereras i aluminiumblister i en kartong innehållande 14 eller 28 filmdragerade tabletter och multipelförpackning innehållande 84 (3 förpackningar om 28) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

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

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

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

Bipacksedel: Information till patienten

Revolade 25 mg pulver till oral suspension eltrombopag

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Informationen i denna bipacksedel är till dig eller ditt barn – men i bipacksedeln står det endast ”du”.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Revolade är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Revolade
3. Hur du tar Revolade
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Revolade ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar
Bruksanvisning

1. Vad Revolade är och vad det används för

Revolade innehåller eltrombopag, som tillhör en grupp läkemedel som kallas för *trombopoetinreceptoragonister*. Det används för att öka antalet blodplättar i ditt blod. Blodplättar är blodkroppar som bidrar till att minska eller förhindra blödning.

- Revolade används för att behandla en blödningsrubbnings som kallas för *immunologisk (primär) trombocytopeni* (ITP) hos patienter från 1 års ålder som redan tagit andra läkemedel (kortikosteroider eller immunglobuliner) som inte har fungerat.

ITP orsakas av ett lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*). Personer med ITP har en ökad blödningsrisk. Symtom som patienter med ITP kan märka omfattar *petekier* (nålspetsstora, platta, runda, röda märken under huden), blåmärken, näsblod, blödande tandkött och blödningar som inte stoppar om de skär sig eller skadar sig.

- Revolade kan också användas för att behandla lågt antal blodplättar (*trombocytopeni*) hos vuxna med hepatit C-virus (HCV) infektion om de haft problem med biverkningar av interferonbehandling. Många med hepatit C kan ha lågt antal blodplättar, inte bara som en följd av sjukdomen utan också på grund av vissa av de antivirala läkemedel som används för att behandla den. Genom att ta Revolade kan det bli lättare att fullfölja en hel kur med antiviralt läkemedel (peginterferon och ribavirin).
- Revolade kan också användas för att behandla vuxna patienter med lågt antal blodkroppar som orsakats av svår aplastisk anemi (SAA). SAA är en sjukdom där benmärgen är skadad, vilket orsakar brist på röda blodkroppar (anemi), vita blodkroppar (leukopeni) och blodplättar (trombocytopeni).

2. Vad du behöver veta innan du tar Revolade

Ta inte Revolade

- om du är **allergisk** mot eltrombopag eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 under "**Innehållsdeklaration**").
➔ **Kontrollera med din läkare** om du tror att detta stämmer in på dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du tar Revolade:

- om du har **leverproblem**. Om man har lågt antal blodplättar och samtidigt en framskriden kronisk (långvarig) leversjukdom är risken större för biverkningar, även livshotande leverskador och blodproppar. Om läkaren anser att fördelarna med att ta Revolade överväger riskerna kommer du att följas upp noggrant under behandlingen.
- om det finns **risk för att du får blodpropp i dina vener eller artärer** eller om du vet att det är vanligt med blodpropp i din familj.
Du kan ha **högre risk för blodproppar**:
 - när du blir äldre
 - om du har behövt ligga till sängs en längre tid
 - om du har cancer
 - om du tar p-piller eller hormonersättningsterapi
 - om du nyligen har opererats eller skadat dig fysiskt
 - om du är mycket överviktig
 - om du röker
 - om du har en avancerad kronisk leversjukdom.➔ Om något av detta gäller dig, **tala om det för din läkare** innan behandlingen börjar. Du ska inte ta Revolade såvida inte läkaren anser att de förväntade fördelarna uppväger risken för blodpropp.
- om du har **katarakt** (grumling av ögats lins)
- om du har någon annan **blodsjukdom**, såsom *myelodysplastiskt syndrom (MDS)*. Din läkare kommer att göra tester för att kontrollera att du inte har denna blodsjukdom innan du börjar med Revolade. Om du har MDS och tar Revolade kan din MDS förvärras.
➔ **Tala om för din läkare** om något av detta stämmer in på dig.

Ögonundersökningar

Din läkare kommer att rekommendera att du kontrolleras med avseende på katarakt. Om du inte går på rutinundersökningar av ögonen bör din läkare ordna regelbundna undersökningar. Du kan också bli kontrollerad för förekomst av blödningar i och runt näthinna (det ljuskänsliga skiktet av celler i bakre delen av ögat).

Du behöver ta prov regelbundet

Innan du börjar ta Revolade tar din läkare blodprov för att kontrollera dina blodkroppar, bland annat blodplättarna. Dessa prov upprepas med vissa mellanrum under tiden du tar läkemedlet.

Blodprov för att kontrollera leverfunktionen

Revolade kan göra att dina leverprover visar tecken på leverskador – en ökning av vissa leverenzym, särskilt bilirubin och alanin-/aspartat-transaminaser. Om du tar interferon-baserade läkemedel tillsammans med Revolade för behandling av lågt antal blodplättar på grund av hepatit C kan vissa leverproblem förvärras.

Du kommer att få lämna blodprov för att kontrollera din leverfunktion innan du börjar ta Revolade och med vissa mellanrum under tiden du tar det. Du kan behöva sluta ta Revolade om mängden av dessa ämnen ökar för mycket eller om du får andra tecken på leverskada.

- ➔ **Läs informationen "*Leverproblem*" i avsnitt 4 i denna bipacksedel.**

Blodprov för att kontrollera antalet blodplättar

Om du slutar ta Revolade är det troligt att du får ett lågt antal blodplättar igen efter flera dagar. Ditt blodplättsvärde kommer att kontrolleras och läkaren kommer att diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder med dig.

Ett mycket högt antal blodplättar, kan öka risken för blodproppar. Blodproppar kan emellertid bildas även vid normalt eller till och med lågt antal blodplättar. Läkaren kommer att justera din Revolade-dos så att ditt blodplättsvärde inte blir för högt.



Sök omedelbart medicinsk hjälp om du har något av dessa tecken på blodpropp:

- **svullnad, smärta** eller ömhet **i ett ben**
- **plötslig andfåddhet**, speciellt tillsammans med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
- buksmärta, förstörd buk, blod i avföringen

Kontroll av din benmärg

Hos personer som har problem med benmärgen kan läkemedel som Revolade göra att problemen förvärras. Tecken på benmärgsförändringar kan visa sig som onormala resultat i dina blodprover. Läkaren kan också göra tester för att direkt kontrollera din benmärg under behandlingen med Revolade.

Kontroller för magblödning

Om du tar interferonbaserade behandlingar tillsammans med Revolade kommer du att följas upp för eventuella tecken på blödning i mage eller tarmar när du har slutat ta Revolade.

Hjärtövervakning

Din läkare kan anse det nödvändigt att övervaka ditt hjärta under behandlingen med Revolade och undersöka hjärtat med EKG (elektrokardiogram).

Äldre personer (65 år och äldre)

Det finns begränsade data om användning av Revolade hos patienter i åldern 65 år och äldre. Försiktighet bör iaktas vid användning av Revolade om du är 65 år eller äldre.

Barn och ungdomar

Revolade rekommenderas inte till barn under 1 år som har ITP. Det rekommenderas inte heller till personer under 18 år som har lågt antal blodplättar på grund av hepatit C eller svår aplastisk anemi.

Andra läkemedel och Revolade

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta inkluderar receptfria sådana och vitaminer.

Vissa vanliga läkemedel samverkar med Revolade – det gäller receptbelagda och receptfria läkemedel och mineraler. Dessa omfattar:

- syraneutraliserande läkemedel för att behandla **sur mage, halsbränna** eller **magsår** (*se även "När du ska ta det" i avsnitt 3*)
 - läkemedel som kallas statiner, för att **sänka kolesterolvärdet**
 - vissa läkemedel för att behandla **HIV-infektion** som t.ex. lopinavir och/eller ritonavir
 - ciklosporin som används vid **transplantationer** eller **immunsjukdomar**
 - mineraler som t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink som kan finnas i **vitamin- och mineraltillskott** (*se även "När du ska ta det" i avsnitt 3*)
 - läkemedel som t.ex. metotrexat och topotekan, för att behandla **cancer**
- ➔ **Tala om för din läkare** om du tar något av dessa. Vissa av dem ska inte tas tillsammans med Revolade. Dosen behöver kanske justeras eller så kan du behöva ändra tidpunkten när du tar dem. Läkaren går igenom de läkemedel du tar och föreslår lämpliga ersättningar om det behövs.

Om du också tar läkemedel som förhindrar blodpropp är risken för blödning större. Din läkare diskuterar det med dig.

Om du tar **kortikosteroider, danazol** och/eller **azatioprin** kan du behöva ta lägre doser eller sluta ta dem under tiden du tar Revolade.

Revolade med mat och dryck

Ta inte Revolade tillsammans med mejeriprodukter eller mjölkdrycker eftersom det kalcium som finns i mejeriprodukter påverkar upptaget av medicinen. För mer information se "*När du ska ta det*" i avsnitt 3.

Graviditet och amning

Använd inte Revolade om du är gravid såvida inte läkaren speciellt rekommenderar det. Effekten av Revolade under graviditet är inte känd.

- **Tala om för din läkare om du är gravid**, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- **Använd en tillförlitlig preventivmetod** när du tar Revolade för att förhindra graviditet.
- **Om du blir gravid under behandlingen** med Revolade ska du tala om det för din läkare.

Amma inte under tiden du tar Revolade. Det är inte känt om Revolade går över i modersmjölk.

➔ **Om du ammar** eller planerar att amma ska du tala om det för läkaren.

Körförmåga och användning av maskiner

Revolade kan göra dig yr och ge andra biverkningar som kan göra dig mindre uppmärksam.

➔ **Kör inte bil och använd inte maskiner** om du inte är säker på att du är opåverkad.

3. Hur du tar Revolade

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ändra inte dosen eller dosschemat för hur du tar Revolade om inte din läkare eller apotekspersonal rekommenderar dig att göra det. Medan du tar Revolade kommer du att stå under kontroll av en läkare med specialistkunskaper i behandling av din sjukdom.

Hur mycket du ska ta

För ITP

Vuxna och barn (6–17 år) – den vanliga startdosen för ITP är **två 25 mg-dospåsar** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung kan du behöva börja med en **lägre dos på 25 mg**.

Barn (1–5 år) – den vanliga startdosen för ITP är **en 25 mg-dospåse** Revolade om dagen.

För hepatit C

Vuxna – den vanliga startdosen för **hepatit C** är **en 25 mg-dospåse** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung ska du börja med **samma dos på 25 mg**.

För SAA

Vuxna – den vanliga startdosen för SAA är **två 25 mg-dospåsar** Revolade om dagen. Om du är av öst-/sydostasiatiskt ursprung kan du behöva börja med en **lägre dos på 25 mg**.

Det kan ta 1 till 2 veckor innan Revolade börjar verka. Beroende på hur du reagerar på Revolade kan din läkare rekommendera att din dagliga dos ändras.

Hur du tar en dos av läkemedlet

Pulvret till oral suspension är förpackat i dospåsar. Pulvret måste blandas innan du kan ta läkemedlet. Efter avsnitt 6 i den här bipacksedeln hittar du en **Bruksanvisning** för hur man blandar och tar läkemedlet. Om du har frågor eller inte förstår bruksanvisningen ska du tala med läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonal.

VIKTIGT – Ta läkemedlet omedelbart efter att du har blandat pulvret med vatten. Om du inte tar det **inom 30 minuter** efter blandningen måste du blanda till en ny dos. Återanvänd inte den orala doseringssprutan. En ny engångsdoseringsspruta för oral användning ska användas för att förbereda varje dos Revolade för oral suspension.

När du ska ta det

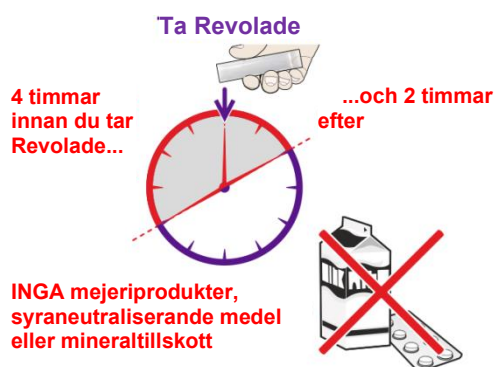
Se till att du under

- **4 timmar innan** du tar Revolade
- och **2 timmar efter** att du tagit Revolade

inte äter eller dricker något av följande:

- **mejeriprodukter** som t.ex. ost, smör, yoghurt eller glass
- **mjölk eller milkshake**, drycker som innehåller mjölk, yoghurt eller grädde
- **syranutraliserande medel**, en typ av läkemedel mot sur mage och halsbränna
- vissa **mineral- och vitamintillskott**, t.ex. järn, kalcium, magnesium, aluminium, selen och zink.

Om du gör det tas inte medicinen upp av kroppen på rätt sätt.



Tala med din läkare om du vill ha mer råd om lämplig mat och dryck.

Om du har tagit för stor mängd av Revolade

Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Visa dem förpackningen eller denna bipacksedel om möjligt.

Du kommer att övervakas för eventuella tecken eller symtom på biverkningar och få lämplig behandling omedelbart.

Om du har glömt att ta Revolade

Ta nästa dos vid vanlig tid. Ta inte mer än en dos Revolade på en dag.

Om du slutar att ta Revolade

Sluta inte ta Revolade utan att ha talat med din läkare. Om läkaren råder dig att sluta med behandlingen kommer dina blodplättar att kontrolleras varje vecka i fyra veckor. Se även "**Blödning eller blåmärken efter att du slutat med behandlingen**" i avsnitt 4.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Symtom som behöver behandling: uppsök läkare

Personer som tar Revolade för antingen ITP eller låg blodplättsnivå på grund av hepatit C kan få tecken på potentiellt allvarliga biverkningar. **Det är viktigt att du berättar för läkare om du får sådana symtom.**

Högre risk för blodproppar

Vissa personer kan ha en högre risk för blodproppar och läkemedel som Revolade kan göra problemet värre. Plötslig blockering av ett blodkärl på grund av en blodpropp är en ovanlig biverkning och kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.



Sök vård omedelbart om du får tecken eller symtom på blodpropp, som t.ex.:

- **svullnad, smärta, värme, rodnad** eller ömhet i **ett ben**
- **plötslig andfåddhet**, speciellt tillsammans med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
- buksmärta, förstorad buk, blod i avföringen.

Leverproblem

Revolade kan orsaka förändringar som visar sig i blodprover och kan vara tecken på leverskada. Leverproblem (förhöjda enzymvärden i blodprover) är vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer. Andra leverproblem är mindre vanliga och kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer.

Om du har något av följande tecken på leverproblem:

- **gulfärgning** av huden eller ögonvitorna (gulsot)
 - ovanligt **mörkfärgad urin**
- ➔ **tala omedelbart om det för din läkare.**

Blödning eller blåmärken efter att du slutat med behandlingen

Inom två veckor efter att du slutat ta Revolade återgår ditt blodplättsvärde vanligtvis till värdet som var innan du började ta Revolade. Det lägre blodplättsantalet kan öka risken för blödningar och blåmärken. Läkaren kontrollerar ditt blodplättsvärde i minst 4 veckor efter att du slutat ta Revolade.

➔ **Tala om för läkaren** om du får blödningar eller blåmärken när du slutat ta Revolade.

Vissa människor kan få problem med **blödningar i matsmältningssystemet** när de har slutat ta peginterferon, ribavirin och Revolade. Symtomen är:

- svart tjärliknande avföring (missfärgad avföring är en mindre vanlig biverkning som kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)
 - blod i avföringen
 - blodkräkning eller kräkning som ser ut som kaffesump.
- ➔ **Tala omedelbart om för din läkare** om du får något av dessa symtom.

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos vuxna patienter med ITP:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer:

- förkylning
- illamående
- diarré
- hosta
- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna (övre luftvägsinfektion)
- ryggsmärta

Mycket vanliga biverkningar som kan dyka upp i blodprov:

- ökning av leverenzym alaninaminotransferas (ALAT)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer:

- muskelsmärta, muskelspasm, muskelsvaghet
- skelettsmärta
- kraftig menstruationsblödning eller förlängd menstruation
- ont i halsen och obehag när man sväljer
- ögonproblem bland annat onormalt syntest, torra ögon, ögonsmärta och dimsyn
- kräkningar
- influensa
- munsår
- lunginflammation
- irritation och inflammation (svullnad) i bihålorna
- inflammation (svullnad) och infektion av tonsillerna
- infektion i lungorna, bihålorna, näsan och halsen
- tandköttsinflammation
- aptitlöshet
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- minskad hudkänslighet
- dåsighet
- öronsmärta
- smärta, svullnad och ömhet i ett benen (vanligtvis vaden) med varm hud i det drabbade området (tecken på blodpropp i en djup ven)
- lokal, blodfylld svullnad på grund av ett brustet blodkärl (hematom)
- värmevallningar
- problem i munnen, bland annat muntorrhet eller sår i munnen, känslig tunga, blödande tandkött, munsår
- rinnande näsa
- tandvärk
- buksmärta
- onormal leverfunktion
- hudförändringar, bland annat kraftig svettning, kliande upphöjda utslag, röda fläckar, förändrat utseende
- håravfall
- skumliknande, skummande urin eller urin med synliga bubblor (tecken på protein i urinen)
- feber, varmkänsla
- bröstsmärta
- känna sig svag
- sömnproblem, nedstämdhet
- migrän
- nedsatt syn
- svimningskänsla (yrsel)
- matsmältningsbesvär/gaser

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- minskat antal blodplättar (trombocytopeni)
- minskat antal vita blodkroppar
- minskad hemoglobinnivå
- ökat antal eosinofiler
- ökat antal vita blodkroppar (leukocytos)

- ökade nivåer av urinsyra
- minskade nivåer av kalium
- ökade nivåer av kreatinin
- ökade halter av alkaliskt fosfatas
- ökning av leverenzym aspartataminotransferas (ASAT)
- ökning av bilirubin (ett ämne som produceras i levern) i blodet
- ökade nivåer av vissa proteiner

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer:

- allergisk reaktion
- avbruten blodtillförsel till en del av hjärtat
- plötslig andfåddhet, speciellt vid samtidig kraftig smärta i bröstet och/eller snabb andning, vilket kan vara tecken på blodpropp i lungorna (se *"Högre risk för blodproppar"* tidigare i avsnitt 4)
- förlorad funktion i en del av lungan orsakad av en blockering i lungartären
- möjlig smärta, svullnad och/eller rodnad runt en ven, vilket kan vara tecken på blodpropp i en ven
- gulfärgning av huden och/eller buksmärta, vilket kan vara tecken på blockering i gallvägarna, leverskada, leverskada på grund av inflammation (se *"Leverproblem"* tidigare i avsnitt 4)
- leverskada på grund av medicinering
- snabba hjärtslag, oregelbunden puls, blå missfärgning av huden, störningar av hjärtrytmen (QT-förlängning) vilket kan vara tecken på störningar relaterade till hjärtat och blodkärlen
- blodpropp
- rodnad
- smärtande, svullna leder som orsakas av urinsyra (gikt)
- bristande intresse, humörförändringar, gråt som är svårt att stoppa, eller sker vid oväntade tidpunkter
- problem med balans, tal- och nervfunktion, darrningar
- smärtsam och onormal hudkänslighet
- förlamning av en sida av kroppen
- migrän med aura
- nervskada
- utvidgning eller svullnad av blodkärl som orsakar huvudvärk
- ögonproblem inklusive ökad produktion av tårar, grumlad lins i ögat (grå starr), blödning i näthinna, torra ögon
- problem med näsan, halsen och bihålorna, andningsproblem när man sover
- mun- och hals- blåsor/sår
- minskad aptit
- problem med matsmältningssystemet, bland annat: ofta förekommande avföring, matförgiftning, blod i avföringen, kräkning av blod
- blödning från ändtarmen, ändrad färg på avföring, uppblåst mage, förstoppning
- problem i munnen, bland annat muntorrhet eller sår i munnen, tungsmärta, blödande tandkött, obehag i munnen
- solbränna
- känna sig varm, känna sig orolig
- rodnad eller svullnad runt sår
- blödningar i huden runt en kateter (om sådan finns)
- känsla av främmande föremål i kroppen
- njurproblem, bland annat: inflammation i njuren, ökat behov av att urinera på natten, njursvikt, vita blodkroppar i urinen
- kallsvettningar
- generell olustkänsla
- hudinfektion

- hudförändringar inklusive hudmissfärgning, exfoliering (peeling), rodnad, klåda och svettning
- muskelsvaghet
- cancer i ändtarm och tjocktarm

Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i laboratorietester:

- förändringar i form av röda blodkroppar
- förekomst av vita blodkroppar under utveckling som kan indikera vissa sjukdomar
- ökat antal blodplättar
- minskade nivåer av kalcium
- minskat antal röda blodkroppar (anemi) orsakad av överdriven destruktion av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)
- ökat antal myelocyter
- ökat antal bandneutrofiler
- ökad nivå av blodurea
- ökad nivå av protein i urin
- ökade nivåer av blodalbumin
- ökade nivåer av totalprotein
- minskade nivåer av blodalbumin
- ökat pH-värde i urinen
- ökade nivåer av hemoglobin

Följande ytterligare biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos barn (i åldern 1 till 17 år) med ITP:

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** barn

- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna, förkylning (övre luftvägsinfektion)
- diarré
- buksmärta
- hosta
- feber
- illamående

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** barn

- sömnsvärigheter (sömlöshet)
- tandvärk
- smärta i näsan och halsen
- kliande, rinnande eller blockerad näsa
- halsont, snuva, nästäppa och nysningar
- munproblem inklusive torr mun, ont i munnen, känslig tunga, blödande tandkött, munsår

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade i kombination med peginterferon och ribavirin hos patienter med HCV:

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer

- huvudvärk
- aptitlöshet
- hosta
- illamående, diarré
- muskelsmärta, muskelsvaghet
- klåda
- känna sig trött

- feber
- ovanligt håravfall
- känna sig svag
- influensaliknande sjukdom
- svullnad i händer eller fötter
- frossa

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- minskat antal röda blodkroppar (anemi)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer

- infektion i urinvägarna
- inflammation i näspassager, hals och mun, influensaliknande symtom, muntorrhet, sår eller inflammerad mun, tandvärk
- viktninskning
- sömnstörningar, onormal sömnighet, depression, ångest
- yrsel, problem med uppmärksamhet och minne, förändring i humör
- minskad hjärnfunktion orsakat av leverskada
- stickningar eller domningar i händer eller fötter
- feber, huvudvärk
- ögonproblem, inklusive grumlig lins i ögat (grå starr), torra ögon, små gula avlagringar i näthinna, gulfärgning av ögonvita
- blödning i näthinna
- svimningskänsla (yrsel)
- snabba eller oregelbundna hjärtslag (hjärtklappning), andfåddhet
- hosta som leder till slem, rinnande näsa, influensa, munsår, ont i halsen och obehag vid sväljning
- besvär från magtarmkanalen, inklusive kräkningar, magont, matsmältningsbesvär, förstoppning, svullnad i magen, smäktörningar, hemorrojder, obehag/magsmäta, svullna blodkärl och blödande matstrupen
- tandvärk
- leverproblem, inklusive tumör i levern gulfärgning av ögonvitor eller huden (gulsot), leverskada grund av medicinering (se **"Leverproblem"** tidigare i avsnitt 4)
- hudförändringar, inklusive utslag, torr hud, eksem, hudrodnad, klåda, överdriven svettning, ovanliga hudtillväxter, håravfall
- ledsmäta, ryggsmäta, skelettsmäta, smäta i extremiteter (armar, ben, händer eller fötter), muskelspasmer
- irritabilitet, generellt illamående, hudreaktioner såsom rodnad eller svullnad och smäta vid injektionsstället, bröstsmäta och obehag, ansamling av vätska i kroppen eller extremiteter som orsakar svullnad
- infektion i näsan, bihålorna, halsen och övre luftvägarna, förkylning (övre luftvägsinfektion), inflammation i slemhinnan i bronkerna
- nedstämdhet, ångest, sömnproblem, nervositet

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- ökad nivå blodsocker (glukos)
- minskat antal vita blodkroppar
- minskat antal neutrofiler
- minskad nivå av blodalbumin
- minskad nivå av hemoglobin
- ökning av bilirubin i blodet (ett ämne som produceras i levern)
- förändringar i enzymer som styr blodkoagulering

Mindre vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 100** personer

- smärtsam uriner
- störningar i hjärtrytmen (QT-förlängning)
- maginfluensa (gastroenterit), halsont
- munblåsor/- sår, maginflammation
- hudförändringar inklusive färgförändring, exfoliering (peeling), rodnad, klåda, hudförändring och nattlig svettning
- blodproppar i en ven i levern (eventuell lever- och/ eller matsmältningssystemskada)
- onormal blodproppsbildning i små blodkärl med njursvikt
- utslag, blåmärken på injektionsstället, obehag i bröstet
- minskat antal röda blodkroppar (anemi) orsakad av överdriven destruktion av röda blodkroppar (hemolytisk anemi)
- förvirring, agitation
- leversvikt

Följande biverkningar har rapporterats vara associerade med behandling med Revolade hos patienter med svår aplastisk anemi (SAA):

Om dessa biverkningar blir svåra, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Mycket vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **fler än 1 av 10** personer

- hosta
- huvudvärk
- mun och halssmärta
- diarré
- känna sig sjuk, (illamående)
- ledsmärta (artralgi)
- smärta i extremiteterna (armar, ben, händer och fötter)
- yrsel
- känsla av väldigt trötthet
- feber
- frossa
- kliande ögon
- blåsor i munnen
- buksmärtor
- muskelryckningar

Mycket vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- onormala förändringar i cellerna i benmärgen
- ökning av leverenzym aspartataminotransferas (ASAT)

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10** personer

- ångest
- depression
- känna sig kall (frysa)
- generellt må dåligt
- ögonproblem, inklusive synproblem, dimsyn, grumlig lins i ögat (grå starr), fläckar eller avsättningar i ögats glaskropp (fläckar i synfältet), torra ögon, kliande ögon, gulfärgning av ögonvitorna eller huden
- näsblod

- matsmältningsproblem, inklusive sväljsvårigheter, munsmärta, svullen tungakräckningar, aptitlöshet, magont/obehag, svullnad i magen, gasbildning, förstoppning, störningar av tarmkanalens rörelser som kan orsaka förstoppning, uppblåsthet, diarré och/ eller ovan nämnda symtom, förändring av färg på avföringen
- svimning
- hudproblem inklusive små röda eller lila fläckar som orsakats av blödning i huden (petekier) utslag, klåda, nässelfeber, hudskada
- blödning i tandkött
- ryggsmärta
- muskelsmärta
- skelettsmärta
- svaghet (asteni)
- svullnad i nedre extremiteter på grund av ackumulering av vätskor
- onormalt färgad urin
- avbrott i blodtillförseln till mjälte (mjältinfarkt)
- rinnande näsa

Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprov:

- ökning av enzymer på grund av muskelnedbrytning (kreatinfosfokinas)
- ackumulering av järn i kroppen (järnöverbelastning)
- minskade blodsockernivåer (hypoglykemi)
- ökning av blod bilirubin (ett ämne som produceras i levern)
- minskade nivåer av vita blodkroppar

Biverkningar med okänd frekvens

Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data

- missfärgning av huden
- mörkare hudton
- leverskada på grund av medicinering

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Revolade ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och dospåsen efter EXP.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Öppna inte foliepåsarna förrän de ska användas. Efter blandning ska Revolade oral suspension tas omedelbart. Det kan dock lagras i högst 30 minuter i rumstemperatur.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

25 mg pulver till oral suspension

Den aktiva substansen i Revolade är eltrombopag. En dospåse innehåller ett pulver som ska beredas och som ger 32 mg eltrombopagolamin, motsvarande 25 mg fri syra av eltrombopag.

Övriga innehållsämnen är: mannitol, sukralos och xantangummi.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Revolade 25 mg pulver till oral suspension finns i satser om 30 dospåsar. En dospåse innehåller ett rödbrunt till gult pulver. Varje sats innehåller 30 dospåsar, en 40 ml återanvändbar blandningsflaska med lock och hätta, samt 30 engångsdoseringsprutor för oral användning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenien

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<https://www.ema.europa.eu>

BRUKSANVISNING

Revolade 25 mg pulver till oral suspension

(eltrombopag)

Läs och följ dessa instruktioner för att bereda en Revolade-dos för att ge till patienten. Om du har några frågor, eller om några tillbehör i satsen går sönder eller tappas bort, vänd dig till läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

Innan du börjar

Läs först följande punkter

- Revolade pulver får endast blandas med rumstempererat **vatten**.

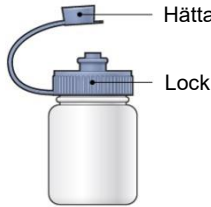
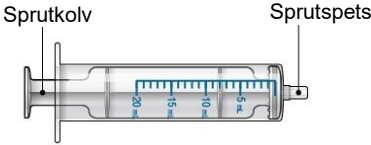


Ge läkemedlet till patienten omedelbart efter det att du blandat pulvret med vatten. Om du inte använder läkemedlet **inom 30 minuter** efter blandning behöver du blanda en ny dos. Kasta oanvänd blandning i hushållssoporna; **håll den inte i avloppet**,

- Försök undvika att medicinen kommer i kontakt med huden. Om det händer, tvätta området omedelbart med tvål och vatten. Om du får en hudreaktion eller om du har några frågor, vänd dig till din läkare.
- Om du spillar pulver eller vätska ska du torka upp det med en fuktig trasa (se steg 14 i instruktionerna).
- **Se till att** barn inte leker med flaskan, hättan, locket eller sprutorna — det finns en risk för kvävning om barn stoppar dem i munnen.

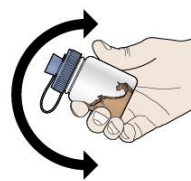
Vad du behöver

Varje sats med Revolade pulver till oral suspension innehåller:

30 dospåsar med pulver	
1 återanvändbar blandningsflaska med lock och hätta (<i>observera — blandningsflaskan kan bli missfärgad</i>)	
30 engångsdoseringssprutor för oral användning	

För att bereda och ge en Revolade-dos behöver du:

- Korrekt antal dospåsar som läkaren har förskrivit (medföljer i satsen)
- 1 återanvändbar blandningsflaska med lock och hätta (medföljer i satsen)
- 1 engångsdoseringsspruta för oral användning (medföljer i satsen)
- 1 rent dricksglas eller 1 kopp fyllt med dricksvatten (medföljer ej)
- sax för klippa upp dospåsen (medföljer ej)

Se till att flaskan, hättan och locket är torra innan du använder dem. För att bereda dosen	
1. Se till att locket inte sitter på blandningsflaskan.	
2. Fyll sprutan med 20 ml dricksvatten från dricksglaset eller koppen. En ny engångsdoseringsspruta för oral användning ska användas för att förbereda varje dos Revolade för oral suspension. • Börja med att trycka in sprutkolven så långt det går i sprutan. • Sätt ned sprutspetsen helt och hållet i vattnet. • Dra upp sprutkolven till 20 ml-strecket på sprutan.	
3. För över vattnet till den öppna blandningsflaskan • Tryck långsamt ned sprutkolven så långt det går i sprutan.	
4. Ta endast ut förskrivet antal dospåsar för en dos från satsen. 12,5 mg dos — 1 dospåse (Se instruktion i steg 9 för hur man ska ge en 12,5 mg dos genom att använda en 25 mg dospåse.) • 25 mg dos — 1 dospåse • 50 mg dos — 2 dospåsar • 75 mg dos — 3 dospåsar	
5. Tillsätt pulvret från det förskrivna antalet dospåsar till flaskan. • Knacka lätt på ovansidan på varje dospåse så att innehållet faller ned till botten. • Klipp av ovansidan på varje dospåse med en sax. • Häll över hela innehållet från varje dospåse till blandningsflaskan. • Var försiktig så att du inte spiller pulver på utsidan av blandningsflaskan.	
6. Skruva på locket på blandningsflaskan. Se till att hättan och locket är ordentligt igenstängda.	
7. Skaka blandningsflaskan försiktigt och långsamt fram och tillbaka i åtminstone 20 sekunder för att blanda vattnet med pulvret. • Skaka inte flaskan hårt — det kan medföra att det bildas bubblor i läkemedlet.	
Ge dosen till en patient	
8. Se till att sprutkolven är helt intryckt så långt det går i sprutan. • Ta av hättan från locket på blandningsflaskan. • Sätt in sprutspetsen i hålet på flasklocket.	

9. Fyll sprutan med läkemedlet. • Vänd blandningsflaskan upp och ned tillsammans med sprutan. • Dra tillbaka sprutkolven: ○ till 10 ml markeringen på sprutan för en 12,5 mg dos. • ELLER ○ så att all medicin fylls på i sprutan (för en 25 mg, 50 mg, eller 75 mg dos). • Läkemedlet är en mörkbrun vätska. • Ta bort sprutan från flaskan.	
10. Ge läkemedlet till patienten. Gör det direkt efter att du har blandat dosen. • Placera sprutspetsen på insidan av patientens kind. • Tryck långsamt in sprutkolven hela vägen så att medicinen kommer in i patientens mun. Se till att patienten får tid att svälja.	
VIKTIGT om du får en dos av 25 mg, 50 mg, eller 75 mg: Du har nu gett nästan hela läkemedelsdosen till patienten. Men det kommer fortfarande vara kvar lite i flaskan, även om du kanske inte kan se det. Därför behöver du upprepa steg 11 till 13 för att säkerställa att patienten får allting av läkemedlet.	
11. Fyll sprutan igen, denna gång med 10 ml dricksvatten. • Börja med att trycka in sprutkolven så långt det går i sprutan. • Sätt ned sprutspetsen helt och hållet i vattnet. • Dra upp sprutkolven till 10 ml-strecket på sprutan.	
12. För över vattnet till blandningsflaskan. • Sätt in sprutspetsen i hålet på locket på blandningsflaskan. • Tryck långsamt ned sprutkolven så långt det går i sprutan. • Stäng igen hättan ordentligt på locket på blandningsflaskan.	
13. Upprepa steg 7 till 10 – skaka försiktigt flaskan för att blanda resten av läkemedlet. Ge sedan all vätska till patienten.	
VIKTIGT om du får en dos av 12,5 mg: Använd inte blandningen som finns kvar i blandningsflaskan till en annan dos. Tala med apotekspersonal om hur du ska kassera återstående blandning.	
Städa undan	
14. Om du har spillt pulver eller blandat läkemedel ska du torka upp det med en fuktig engångstrasa. Om du vill kan du ha på dig engångshandskar för att undvika att huden missfärgas. • Kasta trasan och handskarna som använts för att torka upp det som spillts i hushållssoporna.	
15. Rengör blandningstillbehören. • Kasta den använda doseringssprutan. En ny doseringsspruta för oral användning ska användas för att förbereda varje dos Revolade för oral suspension. • Skölj blandningsflaskan och locket under rinnande vatten. (Blandningsflaskan kan bli missfärgad av medicinen, vilket är normalt.). • Låt samtliga tillbehör lufttorka. • Tvätta händerna med tvål och vatten.	
Kasta flaskan när du har använt alla 30 doseringspåsar i satsen. Börja alltid med en helt ny sats för varje omgång med 30 doseringspåsar.	

Förvara Revolade pulver till oral suspension, inklusive doseringssatsen, och alla läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.