

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки
Revolade 25 mg филмирани таблетки
Revolade 50 mg филмирани таблетки
Revolade 75 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 12,5 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Revolade 25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Revolade 50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 50 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Revolade 75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 75 mg елтромбопаг (eltrombopag).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (с диаметър приблизително 7,9 mm), с вдлъбнато релефно означение 'GS MZ1' и '12,5' от едната страна.

Revolade 25 mg филмирани таблетки

Бели, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (с диаметър приблизително 10,3 mm), с вдлъбнато релефно означение 'GS NX3' и '25' от едната страна.

Revolade 50 mg филмирани таблетки

Кафяви, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (с диаметър приблизително 10,3 mm), с вдлъбнато релефно означение 'GS UFU' и '50' от едната страна.

Revolade 75 mg филмирани таблетки

Розови, кръгли, двойноизпъкнали, филмирани таблетки (с диаметър приблизително 10,3 mm), с вдлъбнато релефно означение 'GS FFS' и '75' от едната страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Revolade е показан за лечение на възрастни пациенти с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Revolade е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст на и над 1 година с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), продължаваща 6 месеца или повече след поставяне на диагнозата, които не се повлияват от други лечения (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Revolade е показан за лечение на тромбоцитопения при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), при които степента на тромбоцитопения е основният фактор, който възпрепятства започването или ограничава възможността да се поддържа оптимална интерферон-базирана терапия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Revolade е показан при възрастни пациенти с придобита тежка апластична анемия (ТАА), които или не са се повлияли от предшестваща имunosупресивна терапия или са имали интензивно предшестващо лечение и са неподходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с елтромбопаг трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания или на хроничен хепатит С и неговите усложнения.

Дозировка

Схемите на прилагане на елтромбопаг трябва да се индивидуализират според броя на тромбоцитите при отделния пациент. Целта на лечението с елтромбопаг не трябва да бъде нормализиране на броя на тромбоцитите.

Прахът за перорална суспензия може да доведе до по-висока експозиция на елтромбопаг, отколкото таблетната форма (вж. точка 5.2). При преминаване от таблетната форма към пероралната суспензия и обратно, броят на тромбоцитите трябва да се следи всяка седмица в продължение на 2 седмици.

Имунна (първична) тромбоцитопения

Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг за постигане и поддържане на брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Коригирането на дозата е според отговора, определен от броя на тромбоцитите. Елтромбопаг не трябва да се използва за нормализиране на тромбоцитния брой. В клинични проучвания, броят на тромбоцитите обикновено се повишава в рамките на 1 до 2 седмици след започване на лечение с елтромбопаг и намалява в рамките на 1 до 2 седмици след спирането му.

Възрастни и педиатрична популация на възраст от 6 до 17 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-югоизточноазиатски произход, прилагането на елтромбопаг трябва да се започне с намалена доза от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст от 1 до 5 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 25 mg веднъж дневно.

Проследяване и корекция на дозата

След започване на лечение с елтромбопаг, дозата трябва да се коригира, за да се постигне и да се поддържа брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, което е необходимо за намаляване на риска от кървене. Да не се надвишава дневна доза от 75 mg.

По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг трябва да се коригира въз основа на броя на тромбоцитите, както е посочено в Таблица 1. По време на лечение с елтромбопаг пълната кръвна картина (ПКК), включително броя на тромбоцитите и натривка от периферна кръв, трябва да се изследва всяка седмица до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ за най-малко 4 седмици). След това ПКК, включително броя на тромбоцитите и натривка от периферна кръв, трябва да се изследва всеки месец.

Таблица 1 **Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с ИТП**

Брой на тромбоцитите	Коригиране на дозата или отговор
<50 000/ μl след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимална доза 75 mg/дневно*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ до $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг и/или едновременно лечение за ИТП за поддържане на такива тромбоцитни нива, които спират или намаляват кървенето.
>150 000/ μl до $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата [†] .
>250 000/ μl	Спрете приема на елтромбопаг; проследявайте броя на тромбоцитите два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите достигне до $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg.

* При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг през ден, дозата се повишава на 25 mg веднъж дневно.

♦ При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли или приемът на 12,5 mg веднъж дневно или приемът на 25 mg през ден.

Елтромбопаг може да се прилага като допълнение към други лекарствени продукти за ИТП. Схемата на прилагане на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП трябва да се променя според клиничните нужди, за да се избегне прекомерно повишаване на броя на тромбоцитите по време на лечение с елтромбопаг.

Необходимо е да се изчака най-малко 2 седмици, за да се види ефектът от всяка корекция на дозата върху повлияването на тромбоцитите при пациента, преди да обмислите друга корекция на дозата.

Стандартната корекция на дозата на елтромбопаг, независимо дали се повишава или намалява, трябва да е с 25 mg веднъж дневно.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 4 седмици на терапия с елтромбопаг в доза 75 mg веднъж дневно, броят на тромбоцитите не се е повишил до нива, които са достатъчни за спиране на клинично значимо кървене.

Пациентите трябва да бъдат периодично клинично оценявани и решението за продължаване на лечението трябва да се вземе от лекуващия лекар индивидуално за всеки пациент. При пациенти, които не са спленектомирани, оценяването трябва да включва и съпоставка спрямо спленектомия. След прекъсване на лечението е възможна повторна поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С (HCV)

Когато елтромбопаг се прилага в комбинация с противовирусни лекарствени продукти, трябва да се направи справка с пълната кратка характеристика на съответния едновременно прилаган лекарствен продукт, за съответните подробни данни за безопасност или противопоказания.

В клинични проучвания броят на тромбоцитите обикновено започва да се повишава в рамките на 1 седмица след започване на елтромбопаг. Целта на лечението с елтромбопаг трябва да бъде постигане на минимално ниво на броя на тромбоцитите, необходимо за започване на противовирусна терапия, при спазване на препоръките на клиничната практика. По време на противовирусната терапия, целта на лечението е да се запази броят на тромбоцитите на ниво, което предотвратява риска от усложнения, вследствие на кървене, обикновено около 50 000/ μ l-75 000/ μ l. Трябва да се избягва брой на тромбоцитите >75 000/ μ l. Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг, необходима за постигане на целите. Коригирането на дозата се основава на отговора, определен от броя на тромбоцитите.

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да започне с доза 25 mg веднъж дневно. Не се налага коригиране на дозата за пациенти с HCV от източно-/югоизточноазиатски произход или пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Проследяване и корекция на дозата

Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира с по 25 mg на всеки 2 седмици при необходимост за достигане на таргетния брой тромбоцити, необходим за започване на противовирусна терапия. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица преди започване на противовирусна терапия. При започването ѝ броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното коригиране на дозата на елтромбопаг (вж. Таблица 2).

По време на противовирусна терапия, дозата на елтромбопаг трябва да се коригира според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон, поради намаляване на броя на тромбоцитите, което може да изложи пациентите на риск от кървене (вж. Таблица 2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица по време на противовирусната терапия до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой, обикновено около 50 000-75 000/ μ l. След това всеки месец трябва да се правят ПКК, включително брой на тромбоцитите и натривка от периферна кръв. Трябва да се обмисли намаляване на дневната доза с 25 mg, ако броят на тромбоцитите надвишава необходимия прицелен брой. Препоръчва се да се изчака в продължение на 2 седмици, за да се оцени ефектът и да се преценят последващи корекции на дозата.

Не трябва да се превишава доза от 100 mg елтромбопаг веднъж дневно.

Таблица 2 Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с HCV по време на противовирусна терапия

Брой тромбоцити	Коригиране на дозата или отговор
<50 000/ μ l след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимум 100 mg/дневно.
\geq 50 000/ μ l до \leq 100 000/ μ l	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон.
>100 000/ μ l до \leq 150 000/ μ l	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата*.
>150 000/ μ l	Спрете приема на елтромбопаг; повишете честотата на проследяване на броя на тромбоцитите на два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите е \leq 100 000/ μ l, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg*.

- * За пациенти, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли повторно започване на терапията с 25 mg през ден.
- ♦ При започване на противовирусна терапия броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното намаляване на дозата на елтромбопаг.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 2 седмици на терапия с елтромбопаг при доза 100 mg, броят на тромбоцитите не е достигнал нива, които са необходими за започване на противовирусна терапия.

Лечението с елтромбопаг трябва да се спре при прекъсване на противовирусната терапия, освен ако няма други основания. Прекомерното повишаване на броя на тромбоцитите или значими патологични отклонения в стойностите на чернодробните показатели също налагат прекъсване на лечението.

Тежка апластична анемия

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да се започне с доза 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). Лечението не трябва да бъде започвано, когато пациентът има цитогенетични аномалии на 7-ма хромозома.

Проследяване и корекция на дозата

Постигането на хематологичен отговор изисква постепенно титриране на дозата, обикновено до 150 mg и може да отнеме до 16 седмици след започване на елтромбопаг (вж. точка 5.1). Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира, като се повишава с 50 mg на всеки 2 седмици, според нуждите за постигане на прицелен брой на тромбоцитите \geq 50 000/ μ l. При пациентите, приемащи 25 mg веднъж дневно, дозата трябва да се повиши на 50 mg дневно, преди да започнете да повишавате дозата с 50 mg. Не трябва да се превишава дневна доза от 150 mg. По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг да се коригира въз основа на броя на тромбоцитите, както е посочено в Таблица 3.

Таблица 3 Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с тежка апластична анемия

Брой на тромбоцитите	Коригиране на дозата или отговора
<50 000/ μ l след най-малко 2 седмици терапия	Повишете дневната доза с 50 mg до максимална доза 150 mg/дневно. При пациенти, приемащи 25 mg веднъж дневно повишете дозата до 50 mg дневно преди да повишите дозата с 50 mg.
\geq 50 000/ μ l до \leq 150 000/ μ l	Използвайте най-ниската доза на елтромбопаг за поддържане на такива тромбоцитни нива.
>150 000/ μ l до \leq 250 000/ μ l	Намалете дневната доза с 50 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата.
>250 000/ μ l	Спрате приема на елтромбопаг най-малко за една седмица. Когато броят на тромбоцитите достигне до \leq 100 000/ μ l, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 50 mg.

Намаляване на дозата при респондери с повлияване на трите клетъчни линии (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити)

При пациенти, които постигнат лечебен отговор по отношение на трите клетъчни линии, включително хемотрансфузионна независимост, продължаваща най-малко 8 седмици: дозата на елтромбопаг може да се намали с 50%.

Ако броят на кръвните клетки остане стабилен след 8 седмици при прилагане на намалената доза, приемът на елтромбопаг трябва да се спре и да се следи броят на кръвните клетки. Ако броят на тромбоцитите спадне $<30\,000/\mu\text{l}$, хемоглобинът спадне $<9\text{ g/dl}$ или абсолютният брой на неутрофилите (ANC) $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, започнете отново приема на елтромбопаг в предишната ефективна доза.

Прекъсване на лечението

При липса на хематологичен отговор след 16 седмици лечение с елтромбопаг, лечението трябва да се спре. Ако се открият нови цитогенетични аномалии, трябва да се прецени, дали е подходящо приемът на елтромбопаг да продължава (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекомерното повлияване на броя на тромбоцитите (както е описано в Таблица 3) или наличието на значими отклонения в чернодробните тестове също изисква спиране на приема на елтромбопаг (вж. точка 4.8).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точка 4.4).

Ако приложението на елтромбопаг се смята за необходимо при ИТП пациенти с чернодробно увреждане, началната доза трябва да бъде 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане дозата може да бъде повишавана най-рано 3 седмици след започване на лечението.

Не се налага корекция на дозата при тромбоцитопенични пациенти с хроничен HCV и леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 6). Пациентите с хроничен HCV и пациентите с тежка апластична анемия и чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациентите с чернодробно увреждане, след започване на лечение с начална доза елтромбопаг, трябва да има интервал от 2 седмици преди повишаване на дозата.

Съществува повишен риск от нежелани събития, включително чернодробна декомпенсация и тромбоемболични събития (ТЕС), при тромбоцитопенични пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване, лекувани с елтромбопаг или в подготовка за инвазивна процедура, или при HCV пациенти на противовирусна терапия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Старческа възраст

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП на възраст 65 години и повече и липсва клиничен опит при пациенти с ИТП на възраст над 85 години. В клиничните проучвания на елтромбопаг като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на елтромбопаг между пациентите на възраст най-малко 65 години и по-млади пациенти. В други клинични съобщения не се установяват разлики в повлияването между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност на някои по-възрастни индивиди (вж. точка 5.2).

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с HCV и ТАА на възраст над 75 години. При тези пациенти се изисква повишено внимание (вж. точка 4.4).

Пациенти от източно-/югоизточноазиатски произход

При възрастни и педиатрични пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход, включително тези с чернодробно увреждане, лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Трябва да продължи проследяването на броя на тромбоцитите при пациента и да се следват стандартните критерии за допълнително коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Revolade не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 1 година с ИТП поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност. Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при деца и юноши (<18 години) с тромбоцитопения, свързана с хроничен HCV или ТАА, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

Таблетките трябва да се приемат най-малко два часа преди или четири часа след продукти като антиациди, млечни продукти (или други храни, съдържащи калций) или хранителни добавки с минерали, съдържащи поливалентни катиони (напр. желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк) (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към елтромбопаг или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При тромбоцитопенични пациенти с HCV и с напреднало хронично чернодробно заболяване, дефинирано от ниски нива на албумин ≤ 35 g/l или модел за краен стадий на чернодробно заболяване (model for end stage liver disease, MELD) скор ≥ 10 , съществува повишен риск от нежелани реакции, включително потенциална чернодробна декомпенсация с летален изход и тромбоемболични събития, когато са на лечение с елтромбопаг в комбинация с интерферон-базирана терапия. Освен това, ползите от лечението при тези пациенти по отношение на дял пациенти, постигнали траен вирусологичен отговор (SVR), в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤ 35 g/l), в сравнение с цялата групата. Лечението с елтромбопаг при тези пациенти трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на напреднал HCV и само, когато рискът от тромбоцитопения или спиране на противовирусната терапия налага намеса. Ако лечението се смята за клинично показано, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Комбиниране с директно действащи противовирусни средства

Не са установени безопасността и ефикасността при комбиниране с директно действащи противовирусни средства, одобрени за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С.

Риск от хепатотоксичност

Приложението на елтромбопаг може да предизвика нарушаване на чернодробната функция и тежка хепатотоксичност, която да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

Серумните аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и билирубин трябва да се изследват преди започване на лечение с елтромбопаг, на всеки 2 седмици по време на фазата на корекция на дозата и веднъж месечно след установяване на постоянна доза. Елтромбопаг инхибира UGT1A1 и OATP1B1, което може да доведе до индиректна хипербилирубинемия. При повишен билирубин, трябва да се направи фракциониране. Серумните чернодробни показатели, показващи патологични промени, трябва да се оценят с повторно изследване след 3 до 5 дни. Ако патологичните промени се потвърдят, серумните чернодробни показатели трябва да се проследяват, докато патологичните резултати се нормализират, стабилизират или се върнат към изходните нива. Приемът на елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако нивата на ALT се повишат (≥ 3 пъти горната граница на нормата [\times ГГН] при пациенти с нормална чернодробна функция или ≥ 3 \times повече от изходното ниво или >5 \times ГГН, което от двете е по-ниско, при пациенти с повишени нива на трансаминазите преди започване на лечението) и са:

- прогресиращи или
- персистиращи за ≥ 4 седмици, или
- съпътствани от повишен директен билирубин, или
- съпътствани от клинични симптоми на чернодробно увреждане или данни за чернодробна декомпенсация.

Необходимо е повишено внимание, когато се прилага елтромбопаг при пациенти с чернодробно заболяване. При пациенти с ИТП и ТАА, трябва да се използва по-ниска начална доза елтромбопаг. Необходимо е внимателно проследяване, когато се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)

Чернодробна декомпенсация при пациенти с хроничен хепатит С: необходимо е проследяване на пациентите с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или с изходни стойности на MELD скор ≥ 10 .

Пациентите с хроничен HCV с цироза на черния дроб може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В две контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) настъпва по-често в рамките на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамките (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или с изходен MELD скор ≥ 10 , е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани реакции с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Освен това, при тези пациенти ползите от лечението по отношение на дял пациенти постигнали SVR, в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤ 35 g/l), в сравнение с цялата група. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация. Трябва да се направи справка със съответната кратка характеристика на интерферон за критериите за спиране на лечението. Ако поради чернодробна декомпенсация, приемът на противовирусна терапия се преустанови, лечението с елтромбопаг трябва да се спре.

Тромботични/тромбоемболични усложнения

В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на интерферон-базирана терапия (n=1 439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Съобщаваните тромботични/тромбоемболични усложнения са включвали венозни и артериални събития. По-голямата част от ТЕС не са били сериозни и са преминали до края на проучването. Най-честото ТЕС в двете групи на лечение е било тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% при плацебо). Не е наблюдавана определена времева връзка между началото на лечението и ТЕС. Пациентите с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или MELD скор ≥ 10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст ≥ 60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на ТЕС.

Установено е, че рискът от ТЕС е повишен при пациенти с хронични чернодробни заболявания (ХЧЗ), лекувани със 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 2 седмици при подготовка за инвазивни процедури. Шест от 143 (4%) възрастни пациенти с ХЧЗ на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС (всички на порталната венозна система), а в плацебо групата двама от 145 (1%) пациенти са получили ТЕС (един на порталната венозна система и един миокарден инфаркт). Пет от 6-те пациента на лечение с елтромбопаг са получили тромботичното усложнение при брой на тромбоцитите $>200\ 000/\mu\text{l}$ и в рамките на 30 дни след прием на последната доза елтромбопаг. Елтромбопаг не е показан за лечение на тромбоцитопения при пациенти с хронично чернодробно заболяване при подготовка за инвазивни процедури.

В клинични проучвания с елтромбопаг при ИТП, тромбоемболични събития са наблюдавани при нисък и нормален брой на тромбоцитите. Елтромбопаг трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболизъм, включително, но не само, наследствени (напр. фактор V Leiden) или придобити рискови фактори (напр. дефицит на АТШ, антифосфолипиден синдром), напреднала възраст, пациенти с дълги периоди на обездвижване, злокачествени заболявания, контрацептиви и хормонозаместителна терапия, хирургична интервенция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно и трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението с елтромбопаг, ако броят на тромбоцитите надвиши таргетните нива (вж. точка 4.2).

Съотношението полза/риск трябва да се вземе предвид при пациенти с риск от ТЕС с каквато и да е етиология.

Няма установен случай на ТЕС в клинично проучване при рефрактерна ТАА, независимо от това, рискът за настъпване на такива събития не може да се изключи в тази пациентска популация поради малкия брой пациенти с експозиция. Тъй като най-високата разрешена за употреба доза е показана при пациенти с ТАА (150 mg/ден) и поради характера на реакцията, може да се очакват ТЕС в тази пациентска популация.

Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена. Когато лечението с елтромбопаг се сметне за подходящо, е необходимо повишено внимание при назначаването му на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Кървене след прекъсване на лечението с елтромбопаг

След прекъсване на лечението с елтромбопаг е възможна повторна поява на тромбоцитопения. След прекъсване на елтромбопаг, при повечето пациенти броят на тромбоцитите се връща на изходното ниво в рамките на 2 седмици, което повишава риска от кървене и в някои случаи може да доведе до хеморагии. Този риск е повишен, ако лечението с елтромбопаг се прекъсне при прием на антикоагуланти или антитромботични средства. Препоръчва се при прекъсване на лечението с елтромбопаг да се започне отново лечение за ИТП според настоящите консенсуси за лечение. Допълнителните медицински мерки могат да включват спиране на антикоагулантната и/или антитромботичната терапия, антагонизиране на антикоагулацията или вливане на тромбоцити. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица за 4 седмици след прекъсване на лечението с елтромбопаг.

В клинични проучвания при HCV е съобщавана по-висока честота на гастроинтестинално кървене, включително сериозни случаи и случаи с летален изход, след спиране на пегинтерферон, рибавирин и елтромбопаг. След спиране на лечението, пациентите трябва да се проследяват за признаци или симптоми на гастроинтестинално кървене.

Образуване на ретикулин в костния мозък и риск от костномозъчна фиброза

Елтромбопаг може да повиши риска от образуване или прогресия на ретикулинови влакна в костния мозък. Важността на тази находка, както и при други агонисти на тромбопоетиновия рецептор (ТРО-R), все още не е установена.

Преди започване на лечение с елтромбопаг, натривката от периферна кръв трябва да се изследва внимателно, за да се установят изходните патологични промени в клетъчната морфология. След установяване на постоянна доза елтромбопаг всеки месец трябва да се прави пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (ДКК). Ако се наблюдават незрели или диспластични клетки, трябва да се изследва натривка от периферна кръв за нови или влошени морфологични промени (напр. капковидни или ядрени еритроцити, незрели бели кръвни клетки) или цитопения(и). Ако пациентът развие нови морфологични промени или цитопения(и), или те се влошат, лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне и да се обмисли биопсия на костен мозък, включително и оцветяване за фиброза.

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

Съществува теоретичен риск, че агонистите на ТРО-R може да стимулират прогресията на съществуващи хематологични злокачествени заболявания като МДС. Агонистите на ТРО-R са растежни фактори, които водят до експанзия и диференциация на тромбопоетичните прогениторни клетки и образуване на тромбоцити. ТРО-R се експресира главно на повърхността на клетките от миелоидната линия.

При клинични проучвания с агонист на TPO-R при пациенти с МДС, са наблюдавани случаи на преходно повишаване на броя на бластните клетки и са докладвани случаи на прогресия на МДС до остра миелоидна левкемия (AML).

Диагнозата ИТП или ТАА при възрастни и пациенти в старческа възраст трябва да се потвърди чрез изключване на други клинични единици, проявяващи се с тромбоцитопения, по-специално диагнозата МДС трябва да бъде изключена. Трябва да се обмисли извършване на костно-мозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и по време на лечението, особено при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти със системни симптоми или при необичайни признаци, като повишен брой периферни бластни клетки.

Ефикасността и безопасността на Revolade не са установени при лечение на тромбоцитопения в резултат на МДС. Revolade не трябва да се използва извън клиничните проучвания за лечение на тромбоцитопения, в резултат на МДС.

Цитогенетични нарушения и прогресия до МДС/AML при пациенти с ТАА

Известно е, че при пациентите с ТАА възникват цитогенетични нарушения. Не е известно дали елтромбопаг повишава риска от възникване на цитогенетични нарушения при пациентите с ТАА. В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с начална доза на елтромбопаг 50 mg/ден (увеличавана на всеки 2 седмици до максимална доза 150 mg/ден) (ELT112523), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 17,1% от възрастните пациенти [7/41 (като 4 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Медианата на времето от началото на приема на проучваното лекарство до появата на цитогенетични нарушения е 2,9 месеца.

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с елтромбопаг в доза 150 mg/ден (със съответните промени в зависимост от расата или възрастта) (ELT116826), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 22,6% от възрастните пациенти [7/31 (като 3 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Всички 7 пациенти имат нормална цитогенетика на изходно ниво. Шест пациенти имат цитогенетични нарушения на 3-ия месец от лечението с елтромбопаг и един пациент има цитогенетични нарушения на 6-ия месец.

В клинични проучвания на елтромбопаг при ТАА, при 4% от пациентите (5/133) е диагностициран МДС. Медианата на времето до диагнозата е 3 месеца след започване на лечението с елтромбопаг.

При пациентите с ТАА, които не са се повлияли или са имали интензивна предшестваща имunosупресивна терапия, се препоръчва изследване на костния мозък чрез аспирация за цитогенетика преди започване на лечението с елтромбопаг, на 3-ия месец от лечението и 6 месеца по-късно. При установяване на нови цитогенетични нарушения, трябва да се прецени дали е подходящо продължаване на лечението с елтромбопаг.

Очни промени

Катаракта е наблюдавана в токсикологични проучвания на елтромбопаг при гризачи (вж. точка 5.3). В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на лечение с интерферон (n=1 439) е съобщавано за прогресия на предшестваща катаракта или за новопоявила се катаракта при 8% в групата на елтромбопаг и 5% в плацебо групата. Ретинални кръвоизливи, главно Степен 1 или 2, са съобщавани при HCV пациенти на лечение с интерферон, рибавирин и елтромбопаг (2% в групата на елтромбопаг и 2% в плацебо групата). Появявали са се кръвоизливи на повърхността на ретината (преретинални), под ретината (субретинални) или в самата ретина. Препоръчва се редовно офталмологично проследяване на пациентите.

Удължаване на QT/QTc интервала

Проучване за QTc интервала при здрави доброволци, приемащи 150 mg елтромбопаг дневно, не е показало клинично значим ефект върху сърдечната реполяризация. Удължаване на QTc интервала е съобщено в клинични проучвания при пациенти с ИТП и тромбоцитопенични пациенти с HCV. Клиничната значимост на тези случаи на удължаване на QTc интервала не е известна.

Загуба на отговор към елтромбопаг

Загуба на отговор или невъзможност да се поддържа тромбоцитен отговор при лечение с елтромбопаг в рамките на препоръчителната доза, налага изследване на подлежащите фактори, включително и повишено ниво на ретикулин в костния мозък.

Педиатрична популация

Описаните по-горе предупреждения и предпазни мерки при ИТП се отнасят и за педиатричната популация.

Интерференция с лабораторни тестове

Елтромбопаг е силно оцветен и поради тази причина е възможно да интерферира с някои лабораторни тестове. Съобщава се за промяна в цвета на серума и интерфериране с тестовете за определяне на общия билирубин и креатинина при пациенти, приемащи Revolade. Ако лабораторните резултати и клиничното наблюдение не си съответстват, повторното изследване с друг метод може да помогне за определяне на валидността на резултатите.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въздействие на елтромбопаг върху други лекарствени продукти

HMG CoA редуктазни инхибитори

Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 5 дни с еднократна доза от 10 mg росувастин, субстрат на OATP1B1 и BCRP, на 39 здрави възрастни е повишило плазмения C_{max} на росувастин със 103% (90% доверителен интервал [CI]: 82%, 126%) и $AUC_{0-\infty}$ с 55% (90% CI: 42%, 69%). Взаимодействия се очакват и с други HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на статините при едновременно приложение с елтромбопаг и внимателно да се следи за нежелани реакции, свързани с приложението на статини (вж. точка 5.2).

Субстрати на OATP1B1 и BCRP

Едновременното приложение на елтромбопаг и субстрати на OATP1B1 (напр. метотрексат) и BCRP (напр. топотекан и метотрексат) трябва да става с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Субстрати на цитохром P450

При проучвания с човешки чернодробни микросоми, елтромбопаг (до 100 μM) не е показал *in vitro* инхибиране на CYP450 ензимите 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11, но е бил инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9, измерено с помощта на паклитаксел и диклофенак като пробни субстрати. Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 7 дни при 24 здрави доброволци от мъжки пол не е инхибирано или индуцирано метаболизма на пробните субстрати за 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) или 3A4 (мидазолам) при хора. Не се очакват клинично значими взаимодействия при едновременно приложение на елтромбопаг и субстрати на CYP450 (вж. точка 5.2).

HCV протеазни инхибитори

Не се изисква коригиране на дозата, когато елтромбопаг се прилага едновременно с телапревир или боцепревир. Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с телапревир 750 mg на 8 часа не променя плазмената експозиция на телапревир.

Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с боцепревир 800 mg на 8 часа не променя плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на боцепревир, но увеличава C_{max} с 20% и намалява C_{min} с 32%. Клиничното значение на намаляването на C_{min} не е установено, препоръчва се засилено клинично и лабораторно проследяване за HCV супресия.

Въздействие на други лекарствени продукти върху елтромбопаг

Циклоспорин

Наблюдава се понижаване на експозицията на елтромбопаг при едновременно прилагане с 200 mg и 600 mg циклоспорин (BCRP инхибитор). Едновременното приложение с 200 mg циклоспорин понижава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 25% и с 18%. Едновременното приложение с 600 mg циклоспорин понижава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 39% и с 24%. Позволява се коригиране на дозата на елтромбопаг по време на лечението в зависимост от броя на тромбоцитите на пациента (вж. точка 4.2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява поне веднъж седмично в продължение на 2 до 3 седмици, когато елтромбопаг се прилага едновременно с циклоспорин. Може да е необходимо повишаване на дозата на елтромбопаг въз основа на броя на тромбоцитите.

Поливалентни катиони (образуване на хелати)

Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк. Приложението на единична доза 75 mg елтромбопаг с антиацид, съдържащ поливалентен катион (1 524 mg алуминиев хидроксид и 1 425 mg магнезиев карбонат) намалява плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 70% (90% CI: 64%, 76%) и C_{max} със 70% (90% CI: 62%, 76%). Елтромбопаг трябва да се приема поне два часа преди или четири часа след приема на антиациди, млечни продукти или хранителни добавки с минерали, съдържащи поливалентни катиони, за да се избегне значително намаляване на абсорбцията на елтромбопаг поради образуване на хелати (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лопинавир/ритонавир

Едновременното приложение на елтромбопаг с лопинавир/ритонавир може да доведе до намаляване на концентрацията на елтромбопаг. Едно проучване при 40 здрави доброволци е показало, че едновременното приложение на единична доза 100 mg елтромбопаг с многократно прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно води до намаляване на плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 17% (90% CI: 6,6%; 26,6%). Следователно, трябва да се подходи с повишено внимание, когато елтромбопаг се прилага едновременно с лопинавир/ритонавир. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, за да се осигури подходяща корекция на дозата елтромбопаг, когато се започва или прекъсва терапия с лопинавир/ритонавир.

Инхибитори и индуктори на CYP1A2 и CYP2C8

Елтромбопаг се метаболизира по много метаболитни пътища, включително CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3 (вж. точка 5.2). Вероятността лекарствени продукти, които инхибират или индуцират един единствен ензим, да повлияят значимо плазмените концентрации на елтромбопаг е малка. Лекарствени продукти, които инхибират или индуцират много ензими имат потенциала да повишат (напр. флувоксамин) или понижат (напр. рифампицин) концентрациите на елтромбопаг.

HCV протеазни инхибитори

Резултатите от проучване за фармакокинетични (PK) лекарствени взаимодействия показват, че едновременното приложение на многократни дози боцепревивир 800 mg на 8 часа или телапревивир 750 mg на 8 часа с единична доза елтромбопаг 200 mg не е променило плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен.

Лекарствени продукти за лечение на ИТП

В клиничните проучвания лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с елтромбопаг, са били кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (IVIg) и анти-D имуноглобулин. Трябва да се проследява броят на тромбоцитите при комбиниране на елтромбопаг с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне достигане на брой на тромбоцитите извън препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

Взаимодействия с храна

Прилагането на елтромбопаг таблетки или прах за перорална суспензия с храна с високо съдържание на калций (напр. храна включваща млечни продукти) значимо намалява плазмените $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на елтромбопаг. Обратното, прилагането на елтромбопаг 2 часа преди и 4 часа след храна с високо съдържание на калций или с храна с ниско съдържание на калций [< 50 mg калций] не повлиява плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен (вж. точка 4.2).

Прилагането на единична доза елтромбопаг 50 mg под формата на таблетка, със стандартна висококалорична закуска, богата на мазнини, която е включвала млечни продукти, понижава средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг с 59% и средната C_{max} с 65%.

Прилагането на единична доза елтромбопаг 25 mg под формата на прах за перорална суспензия с богата на калций, с умерено съдържание на мазнини и умерено калорична храна понижава средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 75% и средната C_{max} със 79%. Това понижение на експозицията е по-слабо изразено, когато единична доза елтромбопаг 25 mg прах за перорална суспензия се прилага 2 часа преди приема на храна, богата на калций (средната $AUC_{0-\infty}$ се понижава с 20%, а средната C_{max} с 14%).

Храната с ниско съдържание на калций (< 50 mg калций), включително плодове, нетлъста шунка, говеждо месо и плодов сок (без добавен калций, магнезий или желязо), необогатени с минерали соево мляко и зърнени храни, не оказва значимо влияние върху плазмената експозиция на елтромбопаг, независимо от съдържанието на калории и мазнини (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за приложение на елтромбопаг при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Revolade не се препоръчва по време на бременност.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Revolade не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептиви.

Кърмене

Не е известно дали елтромбопаг или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучвания при животни са показали, че елтромбопаг вероятно се секретира в млякото (вж. точка 5.3); поради тази причина не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се продължи/спре временно лечението с Revolade, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

При мъжки или женски плъхове фертилитетът не е повлиян при експозиция, сравнима с тази при хората. Въпреки това, не може да се изключи риск за хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Елтромбопаг повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на елтромбопаг, включително замайване и липса на внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Имунна тромбоцитопения при възрастни и педиатрични пациенти

Безопасността на Revolade е оценена при възрастни пациенти (N=763) като са използвани сборните данни от двойнослепите, плацебо-контролирани проучвания TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в които 403 пациенти са с експозиция на Revolade, а 179 на плацебо, в допълнение към данните от приключилите отворени проучвания (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940 (вж. точка 5.1). Пациентите приемат проучваното лекарство в продължение на до 8 години (в EXTEND). Най-важните сериозни нежелани реакции са хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали: гадене, диария, повишена аланин аминотрансфераза и болка в гърба.

Безопасността на Revolade при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с лекувана преди това ИТП е демонстрирана в две проучвания (N=171) (вж. точка 5.1). РЕТТ2 (TRA115450) е двойносляпо и открито, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване в две части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат Revolade (n=63) или плацебо (n=29) в продължение на до 13 седмици в рандомизирания период на проучването. РЕТТ (TRA108062) е открито и двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с последователни кохорти, в три части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат Revolade (n=44) или плацебо (n=21) в продължение на до 7 седмици. Профилът на нежеланите реакции е сравним с този, наблюдаван при възрастните пациенти, с някои допълнителни нежелани реакции, отбелязани с ♦ в таблицата по-долу. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при педиатричните пациенти с ИТП на възраст 1 година и по-големи ($\geq 3\%$ и по-чести спрямо плацебо), са били инфекция на горни дихателни пътища, назофарингит, кашлица, пирексия, коремна болка, орофарингеална болка, зъбна болка и ринорея.

Тромбоцитопения с HCV инфекция при възрастни пациенти

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 лекувани с елтромбопаг) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) са рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания, оценяващи ефикасността и безопасността на Revolade при тромбоцитопенични пациенти с HCV инфекция, които иначе са подходящи за започване на противовирусна терапия. В проучванията при HCV популацията, в която е оценявана безопасността се състои от всички рандомизирани пациенти, които приемат двойнозаслепени проучван лекарствен продукт по време на Част 2 на ENABLE 1 (с Revolade n=450, с плацебо n=232) и ENABLE 2 (с Revolade n=506, с плацебо n=252). Пациентите са анализирани според лечението, което приемат (обща двойнозаслепена популация за оценка на безопасността, Revolade n=955 и плацебо n=484). Най-важните установени сериозни нежелани реакции са хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите, са включвали главоболие, анемия, намален апетит, кашлица, гадене, диария, хипербилирубинемия, алоpecia, сърбеж, миалгия, пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане и периферни отоци.

Тежка апластична анемия при възрастни пациенти

Безопасността на Revolade при тежка апластична анемия е оценена в открито проучване с едно рамо (N=43), в което 11 пациенти (26%) са лекувани в продължение на >6 месеца и 7 пациенти (16%) са лекувани в продължение на >1 година (вж. точка 5.1). Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали главоболие, замаяност, кашлица, орофарингеална болка, ринорея, гадене, диария, коремна болка, повишени трансминази, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми, умора и пирексия.

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в проучванията при ИТП при възрастни (N=763), педиатричните проучвания при ИТП (N=171), проучванията при HCV (N=1 520), проучванията при ТАА (N=43) и постмаркетинговите съобщения са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системно-органи класове и по честота. В рамките на всеки системно-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. Съответстващата категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10 000$ до $< 1/1 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Популация в проучванията при ИТП

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Назофарингит♦, инфекция на горни дихателни пътища♦
	Чести	Фарингит, грип, лабиален херпес, пневмония, синусит, тонзилит, инфекция на дихателните пътища, гингивит
	Нечести	Кожна инфекция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Ректо-сигмоидален рак
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, еозинофилия, левкоцитоза, тромбоцитопения, понижен хемоглобин, понижен брой на белите кръвни клетки
	Нечести	Анизоцитоза, хемолитична анемия, миелоцитоза, повишение на броя на пръчкоядрените неутрофили, наличие на миелоцити, повишение на тромбоцитите, повишение на хемоглобина
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипокалиемия, понижен апетит, повишение на пикочната киселина в кръвта
	Нечести	Анорексия, подагра, хипокалциемия
Психични нарушения	Чести	Нарушение на съня, депресия
	Нечести	Апатия, промени в настроението, плачливост
Нарушения на нервната система	Чести	Парестезия, хипоестезия, сънливост, мигрена
	Нечести	Тремор, нарушения в равновесието, дизестезия, хемипареза, мигрена с аура, периферна невропатия, периферна сензорна невропатия, нарушение на говора, токсична невропатия, главоболие от съдов произход
Нарушения на очите	Чести	Сухо око, замъглено зрение, болка в окото, намалена зрителна острота
	Нечести	Непрозрачност на лещата, астигматизъм, кортикална катаракта, повишено съзвотделяне, кръвоизлив в ретината, ретинна пигментна епителиопатия, зрително нарушение, патологични резултати при изследване на зрителната острота, блефарит, сух кератоконюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Болка в ушите, световъртеж
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия, остър миокарден инфаркт, сърдечносъдови нарушения, цианоза, синусова тахикардия, удължен QT интервал в електрокардиограмата
Съдови нарушения	Чести	Дълбока венозна тромбоза, хематом, горещи вълни
	Нечести	Емболия, повърхностен тромбофлебит, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица♦
	Чести	Орофарингеална болка♦, ринорея♦
	Нечести	Белодробна емболия, белодробен инфаркт, назален дискомфорт, орофарингеални мехури, нарушения на синусите, синдром на сънна апнея

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Язви в устата, зъбна болка [♦] , повръщане, коремна болка*, кръвоизлив в устата, флатуленция *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Сухота в устата, глосодиния, болезненост на корема, промяна в цвета на изхожданията, хранително отравяне, усилена перисталтика, хематемеза, дискомфорт в устата
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза [†]
	Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза [†] , хипербилирубинемия, нарушена чернодробна функция
	Нечести	Холестаза, чернодробни лезии, хепатит, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, алоpecia, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, петехии
	Нечести	Уртикария, дерматоза, студена пот, еритем, меланоза, нарушена пигментация, промяна в цвета на кожата, ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърба
	Чести	Миалгия, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Протеинурия, повишение на креатинина в кръвта, тромботична микроангиопатия с бъбречна недостатъчност [‡]
	Нечести	Бъбречна недостатъчност, левкоцитурия, лупусен нефрит, никтурия, повишение на уреята в кръвта, повишено съотношение белтък/креатинин в урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Пирексия*, болка в гърдите, астения *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Усещане за топлина, кръвоизлив на мястото на убождане, чувство на паника, възпаление на рани, неразположение, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта
	Нечести	Повишен албумин в кръвта, повишен общ белтък, понижен албумин в кръвта, повишено рН на урината
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Слънчево изгаряне

♦ Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани в педиатричните проучвания (на възраст от 1 до 17 години).

† Повишението на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата може да настъпи едновременно, въпреки че е по-рядко.

‡ Обединяващ термин с предпочитани термини остро бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност.

Популация в проучванията при HCV (в комбинация с противовирусна терапия с интерферон и рибавирин)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, назофарингит, грип, лабиален херпес
	Нечести	Гастроентерит, фарингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Злокачествени чернодробни неоплазми
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
	Чести	Лимфопения
	Нечести	Хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	Чести	Хипергликемия, патологична загуба на тегло
Психични нарушения	Чести	Депресия, безпокойство, нарушение на съня
	Нечести	Обърканост, възбуда
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност, нарушено внимание, дисгеузия, чернодробна енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, парестезия
Нарушения на очите	Чести	Катаракта, ретинални ексудати, сухо око, пожълтяване на очите, ретинален кръвоизлив
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
	Чести	Диспнея, орофарингеална болка, диспнея при усилие, продуктивна кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Повръщане, асцит, коремна болка, болка в горната част на корема, диспепсия, сухота в устата, запек, раздуване на корема, зъбна болка, стоматит, гастроезофагеална рефлуксна болест, хемороиди, коремен дискомфорт, варици на хранопровода
	Нечести	Кървене от варици на хранопровода, гастрит, афтозен стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия, жълтеница, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
	Нечести	Тромбоза на порталната вена, чернодробна недостатъчност

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж
	Чести	Обрив, суха кожа, екзема, сърбящ обрив, еритем, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, алопеция
	Нечести	Кожни лезии, промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата, нощни изпотявания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Чести	Артралгия, мускулни спазми, болка в гърба, болка в крайниците, мускуло-скелетна болка, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Тромботична микроангиопатия с остра бъбречна недостатъчност [†] , дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане
	Чести	Раздразнителност, болка, неразположение, реакции на мястото на инжектиране, гръдна болка от несърдечен произход, оток, периферни отоци
	Нечести	Сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, гръден дискомфорт
Изследвания	Чести	Повишаване на билирубина в кръвта, понижаване на теглото, понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на хемоглобина, понижаване на броя на неутрофилите, повишаване на международното нормализирано съотношение, удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време, повишаване на кръвната захар, понижаване на албумина в кръвта
	Нечести	Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата

[†] Обединяващ термин с предпочитани термини олигоурия, бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане.

Популация в проучванията при ТАА

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Неутропения, инфаркт на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Свръхнатрупване на желязо, понижен апетит, хипогликемия, повишен апетит
Психични нарушения	Чести	Тревожност, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
	Чести	Синкоп
Нарушения на очите	Чести	Сухо око, катаракта, пожълтяване на очите, замъглено зрение, зрителни нарушения, мътнини в стъкловидното тяло
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица, орофарингеална болка, ринорея
	Чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, кървящи венци, коремна болка
	Чести	Образуване на мехури по лигавицата на устата, болка в областта на устата, повръщане, стомашен дискомфорт, констипация, раздуване на корема, дисфагия, промяна на цвета на изпражненията, подуване на езика, гастроинтестинални мотилитетни нарушения, флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени трансаминази
	Чести	Повишен билирубин в кръвта (хипербилирубинемия), жълтеница
	С неизвестна честота	Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане* *Съобщават се случаи на лекарствено индуцирано чернодробно увреждане при пациенти с ИТП и HCV
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Петехии, обрив, сърбеж, уртикария, кожни лезии, макуларен обрив
	С неизвестна честота	Промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми
	Чести	Болка в гърба, миалгия, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хроматурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, пирексия, втрисане
	Чести	Астения, периферни отоци, неразположение
Изследвания	Чести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични/тромбоемболични събития (ТЕС)

В 3 контролирани и 2 неконтролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с ИТП на лечение с елтромбопаг (n=446), при 17 пациенти са възникнали общо 19 ТЕС, които са включвали (в низходящ ред по отношение на честота) дълбока венозна тромбоза (n=6), белодробна емболия (n=6), остър миокарден инфаркт (n=2), мозъчен инфаркт (n=2), емболия (n=1) (вж. точка 4.4).

В едно плацебо-контролирано проучване (n=288, популация за безопасност), след 2 седмици лечение при подготовка за инвазивни процедури, при 6 от 143 (4%) възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване, приемащи елтромбопаг, са отчетени 7 ТЕС от страна на порталната венозна система и при 2 от 145 (1%) пациенти в плацебо групата са отчетени 3 ТЕС. Пет от 6 пациенти на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС при брой на тромбоцитите >200 000/ μ l.

Не са установени специфични рискови фактори при пациентите, които са развили ТЕС, с изключение на брой на тромбоцитите \geq 200 000/ μ l (вж. точка 4.4).

В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV (n=1 439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Най-честата ТЕС в двете групи на лечение е била тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% за плацебо) (вж. точка 4.4). Пациентите с ниски нива на албумин (\leq 35 g/l) или MELD \geq 10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст \geq 60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите пациенти.

Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)

Пациентите с хроничен HCV с цироза може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В 2 контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, е съобщавана чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) по-често в рамото на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамото (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (\leq 35 g/l) или MELD скор \geq 10 на изходно ниво, е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани събития с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Елтромбопаг трябва да се прилага при тази група пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (вж. точка 4.4).

Хепатотоксичност

В контролираните клинични проучвания с елтромбопаг при хронична ИТП са наблюдавани повишение на ALT, AST и билирубина в серума (вж. точка 4.4).

Тези находки са предимно леки (Степен 1-2), обратими и не са били съпроводени от клинично значими симптоми, които биха показали наличие на нарушена чернодробна функция. В 3-те плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти с хронична ИТП, 1 пациент в плацебо групата и 1 пациент в групата на елтромбопаг са имали отклонения в чернодробните функционални показатели Степен 4. В две плацебо контролирани проучвания при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с хронична ИТП, ALT \geq 3 x ГГН се съобщава при 4,7% и 0% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

В 2 контролирани клинични проучвания при пациенти с HCV, ALT или AST \geq 3 x ГГН се съобщава при 34% и 38% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо. Повечето пациенти, при които се прилага елтромбопаг в комбинация с пегинтерферон/рибавирин имат индиректна хипербилирубинемия. Като цяло общ билирубин \geq 1,5 x ГГН се съобщава при 76% и 50% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

В проучването с едно рамо за монотерапия при рефрактерна ТАА фаза II, едновременно ALT или AST >3 x ГГН с общ (индиректен) билирубин >1,5 x ГГН се съобщават при 5% от пациентите. Общ билирубин >1,5 x ГГН се установява при 14% от пациентите.

Тромбоцитопения след спиране на лечението

При 8% от групата на елтромбопаг и при 8% от групата на плацебо в 3-те контролирани проучвания при ИТП са наблюдавани преходни намаления на броя на тромбоцитите до по-ниски от изходните нива след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишен ретикулин в костния мозък

По време на програмата при никой от пациентите не е имало данни за клинично значими патологични промени в костния мозък или клинични находки, които да показват костно-мозъчна дисфункция. При малък брой пациенти с ИТП, лечението с елтромбопаг е било прекъснато поради развитие на ретикулин в костния мозък (вж. точка 4.4).

Цитогенетични нарушения

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с начална доза на елтромбопаг 50 mg/ден (увеличавана на всеки 2 седмици до максимална доза 150 mg/ден) (ELT112523), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 17,1% от възрастните пациенти [7/41 (като 4 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Медианата на времето от началото на приема на проучваното лекарство до появата на цитогенетични нарушения е 2,9 месеца.

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с елтромбопаг в доза 150 mg/ден (със съответните промени в зависимост от расата или възрастта) (ELT116826), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 22,6% от възрастните пациенти [7/31 (като 3 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Всички 7 пациенти имат нормална цитогенетика на изходно ниво. Шест пациенти имат цитогенетични нарушения на 3-ия месец от лечението с елтромбопаг и един пациент има цитогенетични нарушения на 6-ия месец.

Хематологични злокачествени заболявания

В отвореното проучване с едно рамо при ТАА, при трима (7%) пациенти е диагностициран МДС след лечение с елтромбопаг, в двете текущи проучвания (ELT116826 и ELT116643) при 1/28 (4%) и 1/62 (2%) от пациентите е диагностициран МДС или АМЛ във всяко проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

В случай на предозиране броят на тромбоцитите може да се увеличи прекомерно и това да доведе до тромботични/тромбоемболични усложнения. В случай на предозиране, трябва да се обмисли перорално приложение на препарат, съдържащ метални катиони, като калций, алуминий или магнезий, за да се образуват хелати с елтромбопаг и така да се ограничи абсорбцията. Броят на тромбоцитите трябва внимателно да се следи. Лечението с елтромбопаг трябва да се поднови в съответствие с препоръките за дозиране и приложение (вж. точка 4.2).

В клиничните проучвания има едно съобщение за предозиране, при което пациентът е погълнал 5 000 mg елтромбопаг. Съобщените нежелани лекарствени реакции са били лек обрив, преходна брадикардия, повишаване на ALT и AST и умора. Чернодробните ензими, измерени между 2-ри и 18-ти ден след поглъщането, са достигнали най-високи стойности до 1,6 пъти ГГН за AST, 3,9 пъти ГГН за ALT и 2,4 пъти ГГН за общ билирубин. Броят на тромбоцитите е бил 672 000/ μ l на Ден 18 след поглъщане на лекарството, а максималният достигнат брой на тромбоцитите е бил 929 000/ μ l. Всички събития са отзвучали без последствия след лечение.

Тъй като елтромбопаг няма значима бъбречна екскреция и се свързва във висока степен с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да е ефективен метод за засилване на елиминирането на елтромбопаг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръвоспиращи средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX 05

Механизъм на действие

TPO е основният цитокин, участващ в регулацията на мегакариопоезата и производството на тромбоцити, и е ендогенният лиганд на TPO-R. Елтромбопаг взаимодейства с трансмембрания домен на човешкия TPO-R и иницира сигнални каскади, подобни, но не идентични на тези, които се иницират с ендогенния тромбопоетин (TPO), индуцирайки пролиферация и диференциация от прогениторни клетки на костния мозък.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при имунна (първична) тромбоцитопения (ИТП)

Две фаза III, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания RAISE (TRA102537) и TRA100773B и две отворени проучвания REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325) са оценили безопасността и ефикасността на елтромбопаг при възрастни пациенти с ИТП с предшестващо лечение. Като цяло, елтромбопаг е бил приложен на 277 пациенти с ИТП за най-малко 6 месеца и на 202 пациенти за най-малко 1 година. Проучването фаза II с едно рамо TAPER (SETB115J2411) оценява безопасността и ефикасността на елтромбопаг, както и възможността му да индуцира траен отговор след прекъсване на лечението при 105 възрастни пациенти с ИТП, които получават рецидив или не се повлияват от кортикостероидно лечение от първа линия.

Двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания

RAISE:

197 пациенти с ИТП са рандомизирани 2:1, елтромбопаг (n=135) към плацебо (n=62), и рандомизирането е стратифицирано в зависимост от това дали е направена спленектомия, приложението на лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво и изходния брой на тромбоцитите. Дозата на елтромбопаг е коригирана през 6-месечния период на лечение въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите при всеки пациент. Всички пациенти са започнали лечение с 50 mg елтромбопаг. От 29-тия ден до края на лечението, 15 до 28% от пациентите на лечение с елтромбопаг са поддържани на \leq 25 mg и 29 до 53% са приемали 75 mg.

Освен това пациентите са могли да намаляват постепенно дозата на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП и са могли да получават симптоматично лечение според местните терапевтични стандарти. Повече от половината от всички пациенти във всяка група на лечение са били на ≥ 3 предшестващи лечения за ИТП и 36% са имали предшестваща спленектомия.

Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била 16 000/ μl в двете групи на лечение, като в групата на елтромбопаг е поддържана над 50 000/ μl при всички посещения по време на лечението от 15-тия ден нататък; за разлика от тази група, медианата на брой на тромбоцитите в плацебо групата е останала $< 30\,000/\mu\text{l}$ по време на цялото проучване.

Брой тромбоцити между 50 000-400 000/ μl , без спасително лечение е постигнат при значително по-голям брой пациенти в групата на лечение с елтромбопаг по време на 6-месечния период на лечение, $p < 0,001$. Петдесет и четири процента от пациентите на лечение с елтромбопаг и 13% от пациентите на плацебо са постигнали това ниво на отговор след 6 седмици на лечение. Сходен тромбоцитен отговор е поддържан по време на цялото проучване, като 52% и 16% от пациентите са се повлияли в края на 6-месечния период на лечение.

Таблица 4 Вторични резултати за ефикасност от RAISE

	Елтромбопаг N=135	Плацебо N=62
Ключови вторични крайни точки		
Общ брой на седмиците с тромбоцитен брой $\geq 50\,000$ -400 000/ μl , среден (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Пациенти с $\geq 75\%$ от изследванията в таргетния диапазон (50 000 до 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -стойност ^a	$< 0,001$	
Пациенти с кървене (Степени 1-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -стойност ^a	0,012	
Пациенти с кървене (Степени 2-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -стойност ^a	0,002	
Необходимост от спасително лечение, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -стойност ^a	0,001	
Пациенти на лечение за ИТП на изходно ниво (n)	63	31
Пациенти, които са се опитали да намалят дозата или да спрат терапията на изходно ниво, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -стойност ^a	0,016	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

b 21 от 63 (33%) пациенти, лекувани с елтромбопаг, приемали лекарствен продукт за ИТП на изходно ниво, спрямо перманентно всички лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво.

На изходно ниво повече от 70% от пациентите с ИТП във всяка група на лечение са съобщили за някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и съответно повече от 20% са съобщили за клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО). Съотношението между пациенти на лечение с елтромбопаг с някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и пациенти на лечение с елтромбопаг с клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО) е намаляло от изходното ниво с приблизително 50% от 15-тия ден до края на лечението по време на целия 6-месечен период на лечение.

TRA100773B:

Първичната крайна точка за ефикасност е била процентът пациенти с отговор, определена като пациенти с ИТП, при които е имало повишаване на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ на ден 43 от изходно ниво $< 30\ 000/\mu\text{l}$; пациентите, които са предварително изключени поради брой на тромбоцитите $> 200\ 000/\mu\text{l}$, са считани за пациенти с отговор; пациентите, които са прекъснали по някаква друга причина, са считани за неотговорили, независимо от броя на тромбоцитите. Общо 114 пациенти с предшестващо лечение за ИТП са били рандомизирани 2:1 елтромбопаг (n=76) към плацебо (n=38).

Таблица 5 Резултати за ефикасност от TRA100773B

	Елтромбопаг N=74	Плацебо N=38
Ключови първични крайни точки		
Подходящи за анализ на ефикасността, n	73	37
Пациенти с брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ след период на прилагане до 42 дни (сравнено с брой на изходно ниво $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -стойност ^a	<0,001	
Ключови вторични крайни точки		
Пациенти с оценка на кръвене на ден 43, n	51	30
Кървене (Степени 1-4 по СЗО) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -стойност ^a	0,029	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

И в двете проучвания, RAISE и TRA100773B, отговорът към елтромбопаг, в сравнение с плацебо, е бил сходен, независимо от използвания лекарствен продукт за ИТП, наличието или липсата на спленектомия и изходното ниво на броя на тромбоцитите ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) при рандомизирането.

В проучванията RAISE и TRA100773B, в подгрупата на пациентите с ИТП с изходен брой на тромбоцитите $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, медианата на броя на тромбоцитите не е достигнала таргетното ниво ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), въпреки че и в двете проучвания 43% от тези пациенти, лекувани с елтромбопаг, са се повлияли след 6 седмици на лечение. Освен това в изпитването RAISE, 42% от пациентите с изходен брой на тромбоцитите $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, лекувани с елтромбопаг, са имали отговор в края на 6-месечния период на лечение. 42 до 60% от участниците в проучването RAISE, на лечение с елтромбопаг, са приемали 75 mg от ден 29 до края на лечението.

*Открити неконтролирани проучвания***REPEAT (TRA108057):**

Това открито проучване с многократно прилагане (3 цикъла от 6 седмици на лечение, последвани от 4 седмици без лечение) е показало, че епизодично приложение на елтромбопаг с многократни курсове не показва загуба на отговор.

EXTEND (TRA105325):

Елтромбопаг е бил приложен на 302 пациенти с ИТП в това открито разширено проучване, 218 пациенти са завършили 1 година, 180 са завършили 2 години, 107 са завършили 3 години, 75 са завършили 4 години, 34 са завършили 5 години и 18 са завършили 6 години. Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била $19\ 000/\mu\text{l}$ преди приложението на елтромбопаг. Медианата на броя на тромбоцитите на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та, 5-та, 6-та и 7-ма година от проучването е била съответно $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ и $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Това е проучване фаза II с едно рамо, включващо пациенти с ИТП, лекувани с елтромбопаг след неуспешно кортикостероидно лечение от първа линия, независимо от времето след поставяне на диагнозата. Общо 105 пациенти са включени в проучването и са започнали лечение с елтромбопаг 50 mg веднъж дневно (25 mg веднъж дневно за пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход). Дозата елтромбопаг е коригирана по време на периода на лечение въз основа на индивидуалния брой тромбоцити с цел постигане ниво на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

От 105-мата пациенти, които са включени в проучването и които са получили поне една доза елтромбопаг, 69 пациенти (65,7%) завършват лечението, а 36 пациенти (34,3%) прекъсват лечението на ранен етап.

Анализ на трайния отговор след спиране на лечението

Първичната крайна точка е процентът пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12. Пациентите, които са достигнали брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ и броят на тромбоцитите се запазва около $100\ 000/\mu\text{l}$ в продължение на 2 месеца (без стойности под $70\ 000/\mu\text{l}$), отговарят на условията за намаляване на дозата на елтромбопаг и прекъсване на лечението. За да се приеме, че е постигнат траен отговор след лечението, пациентът трябва да поддържа брой на тромбоцитите $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на спасително лечение, както по време на периода на намаляване на дозата, така и след прекъсване на лечението до Месец 12.

Продължителността на намаляване на дозата е индивидуализирана в зависимост от началната доза и отговора на пациента. Съгласно схемата за намаляване на дозата се препоръчва понижаване на дозата с 25 mg на всеки 2 седмици, ако броят на тромбоцитите е стабилен. След като дневната доза е намалена до 25 mg за период от 2 седмици, след това се прилага доза 25 mg през ден в продължение на 2 седмици до прекъсване на лечението. При пациентите с източно-/югоизточно-азиатски произход намаляването е извършено на по-малки стъпки от 12,5 mg на всяка втора седмица. В случай на възникване на рецидив (дефиниран като брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$) на пациентите се предлага нов курс елтромбопаг с подходяща начална доза.

Осемдесет и девет пациенти (84,8%) постигат пълен отговор (брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (Стъпка 1, Таблица 6), а 65 пациенти (61,9%) запазват пълния отговор най-малко 2 месеца, като броят на тромбоцитите не спада под $70\ 000/\mu\text{l}$ (Стъпка 2, Таблица 6). При четиридесет и четири пациенти (41,9%) е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до постигане на прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 3, Таблица 6).

Проучването постига първичната си цел като демонстрира, че елтромбопаг може да индуцира траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение до Месец 12 при 32-ма от 105-те включени пациенти (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9, 40,2) (Стъпка 4, Таблица 6). До Месец 24, 20 от 105-те включени пациенти (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) запазват траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 5, Таблица 6).

Медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 12 е 33,3 седмици (минимум-максимум: 4-51), а медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 24 е 88,6 седмици (минимум-максимум: 57-107).

След намаляване на дозата и прекъсване на лечението с елтромбопаг при 12 пациенти има загуба на отговор, 8 от тях започват отново прием на елтромбопаг и при 7 има възстановяване на отговора.

По време на 2-годишния период на проследяване, 6 от 105-те пациенти (5,7%) получават тромбоемболични събития, като от тях 3 пациенти (2,9%) получават дълбока венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава повърхностна венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава тромбоза на кавернозния синус, 1 пациент (1,0%) получава цереброваскуларен инцидент и 1 пациент (1,0%) получава белодробен емболизъм. От 6-те пациенти, 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като Степен 3 или по-висока, а 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като сериозни. Не се съобщава за случаи с летален изход.

Двадесет от 105 пациенти (19,0%) получават леки до тежки хеморагични събития, докато приемат лечението, преди да започне намаляването на дозата. Пет от 65 пациенти (7,7%), които са започнали намаляване на дозата, получават леки до умерени хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Не са възникнали тежки хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Двама от 44 пациенти (4,5%), при които дозата е намалена и лечението с елтромбопаг е прекъснато, получават леки до умерени хеморагични събития след прекъсване на лечението до Месец 12. По време на този период не е възникнало тежко хеморагично събитие. Никой от пациентите, които прекъсват приема на елтромбопаг и са включени във втората година на проследяване, не получават хеморагично събитие по време на втората година. Две събития на вътречерепен кръвоизлив с летален изход са съобщени по време на 2-годишния период на проследяване. И двете събития възникват по време на лечението, не в контекста на намаляване на дозата. Събитията не се считат за свързани с лекарството по проучването.

Цялостният анализ за безопасност съответства на предходно съобщените данни и оценката риск-полза остава непроменена за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП.

Таблица 6 Процент на пациентите с траен отговор след спиране на лечението на Месец 12 и на Месец 24 (цялата анализирана група) в TAPER

	Всички пациенти N=105		Проверка на хипотеза	
	n (%)	95% CI	p-стойност	Отхвърлени H0
Стъпка 1: Пациенти, които са достигали брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ поне веднъж	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Стъпка 2: Пациенти, които поддържат стабилен брой на тромбоцитите в продължение на 2 месеца след достигане на $100\ 000/\mu\text{l}$ (без стойности $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Стъпка 3: Пациенти, при които е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Стъпка 4: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12, при които броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,0001^*$	Да
Стъпка 5: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението от Месец 12 до Месец 24, при които броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: общ брой пациенти в групата за лечение. Това е знаменателят, използван при изчисляване на процентите (%).

n: брой пациенти в съответната категория.

95% CI за честотата на разпределение е изчислен чрез използването на точния метод на Клопър-Пиърсън (Clopper-Pearson exact method). Тестът на Клопър-Пиърсън е използван, за да се изследва дали процентът на респондерите е $>15\%$. CI и p-стойностите са съобщени.

* Обозначава статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,05.

Резултати от анализа на отговора към лечението по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП

Проведен е *ad hoc* анализ на всички n=105 пациенти по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП, за да се оцени отговора към елтромбопаг при четири различни времеви категории след поставяне на диагнозата ИТП (новодиагностицирана ИТП <3 месеца, персистираща ИТП 3 до <6 месеца, персистираща ИТП 6 до ≤12 месеца и хронична ИТП >12 месеца). 49% от пациентите (n=51) са имали поставена диагноза ИТП от <3 месеца, 20% (n=21) от 3 до <6 месеца, 17% (n=18) от 6 до ≤12 месеца и 14% (n=15) от >12 месеца.

До датата на заключване на данните (22 октомври 2021 г.) пациентите са имали експозиция на елтромбопаг с медиана на продължителност (Q1-Q3) 6,2 месеца (2,3-12,0 месеца). Медианата (Q1-Q3) на броя тромбоцити на изходно ниво е 16 000/μl (7 800-28 000/μl).

Отговор към лечението, определен от броя на тромбоцитите, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/μl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е постигнат при 84% (95% CI: 71% до 93%) от новодиагностицираните пациенти с ИТП, 91% (95% CI: 70% до 99%) и 94% (95% CI: 73% до 100%) от пациентите с персистираща ИТП (т.е. с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и при 87% (95% CI: 60% до 98%) от пациентите с хронична ИТП.

Честотата на пълен отговор към лечението, дефинирана като брой тромбоцити ≥100 000/μl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е 75% (95% CI: 60% до 86%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 76% (95% CI: 53% до 92%) и 72% (95% CI: 47% до 90%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 87% (95% CI: 60% до 98%) при пациенти с хронична ИТП.

Честотата на траен отговор към лечението, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/μl за поне 6 от 8 последващи оценки без спасително лечение по време на първите 6 месеца в проучването, е 71% (95% CI: 56% до 83%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 81% (95% CI: 58% до 95%) и 72% (95% CI: 47% до 90,3%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 80% (95% CI: 52% до 96%) при пациенти с хронична ИТП.

При оценяване според Скалата за кървене на СЗО (WHO Bleeding Scale) съотношението на новодиагностицирани пациенти с ИТП и пациенти с персистираща ИТП без кървене на Седмица 4 е в диапазона от 88% до 95%, спрямо 37% до 57% на изходно ниво. За пациентите с хронична ИТП то е 93%, спрямо 73% на изходно ниво.

Безопасността на елтромбопаг е сходна при всички категории ИТП и съответства на известния му профил на безопасност.

Не са провеждани клинични проучвания, които да сравнят елтромбопаг спрямо други варианти за лечение (напр. спленектомия). Преди започване на терапия, трябва да се има предвид дългосрочната безопасност на елтромбопаг.

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)

Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания.

TRA115450 (PETIT2):

Първичната крайна точка е постигнат траен отговор, дефиниран като процентът пациенти, приемащи елтромбопаг, в сравнение с плацебо, постигнали брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ в продължение на поне 6 от 8 седмици (при липса на животоспасяваща терапия), между седмици 5 до 12 по време на двойнослепия рандомизиран период. При пациентите е поставена диагноза хронична ИТП от поне 1 година и са били рефрактерни или са имали рецидив при поне едно предшестващо лечение на ИТП, или са били неспособни да продължат с други методи на лечение на ИТП по медицински показания и са имали брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Деветдесет и двама пациенти са стратифицирани по възраст в три кохорти и рандомизирани (2:1) на елтромбопаг (n=63) или плацебо (n=29). Дозата на елтромбопаг е можело да бъде коригирана въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите.

Като цяло, значително по-висок процент от пациентите, приемащи елтромбопаг (40%), спрямо пациентите, приемащи плацебо (3%), постигат първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9] $p < 0,001$), като резултатите са подобни в трите възрастови кохорти (Таблица 7).

Таблица 7 Степен на постигнат траен отговор по отношение на тромбоцитите по възрастови кохорти при педиатрични пациенти с хронична ИТП

	Елтромбопаг n/N (%) [95% CI]	Плацебо n/N (%) [95% CI]
Кохорта 1 (12 до 17 години)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Кохорта 2 (6 до 11 години)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Кохорта 3 (1 до 5 години)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Статистически по-малко пациенти, приемащи елтромбопаг, са се нуждаели от животоспасяваща терапия по време на периода на рандомизация спрямо пациентите, приемащи плацебо (19% [12/63] спрямо 24% [7/29], $p=0,032$).

На изходно ниво 71% от пациентите в групата на елтромбопаг и 69% в групата на плацебо съобщават за кървене (СЗО Степени 1-4). На седмица 12 процентът на пациентите, приемащи елтромбопаг и съобщаващи за кървене, е намалял наполовина спрямо изходната стойност (36%). За сравнение на седмица 12 55% от пациентите, приемащи плацебо, съобщават за кървене.

На пациентите е било позволено да намалят или спрат терапията за ИТП на изходно ниво само по време на откритата фаза на проучването и 53% (8/15) от пациентите са били в състояние да намалят (n=1) или спрат (n=7) терапията за ИТП на изходно ниво, предимно кортикостероиди, без да се е налагала животоспасяваща терапия.

TRA108062 (PETIT):

Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ поне веднъж между седмици 1 и 6 от периода на рандомизация. Пациентите са с диагноза ИТП от поне 6 месеца и са рефрактерни или са имали рецидив при поне едно предшестващо лечение на ИТП и са имали брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ($n=67$). По време на периода на рандомизация пациентите са стратифицирани по възраст в три кохорти и рандомизирани (2:1) на елтромбопаг ($n=45$) или плацебо ($n=22$). Дозата на елтромбопаг е можело да бъде коригирана въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите.

Като цяло, значително по-висок процент от пациентите, приемащи елтромбопаг (62%), спрямо пациентите, приемащи плацебо (32%), постигат първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3] $p=0,011$).

Траен отговор се наблюдава при 50% от първоначално отговорилите в продължение на 20 от 24 седмици в проучването PETIT 2 и в продължение на 15 от 24 седмици в проучването PETIT.

Проучвания при тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С

Ефикасността и безопасността на елтромбопаг за лечение на тромбоцитопения при пациенти с HCV инфекция са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. В ENABLE 1 за противовирусно лечение са използвани пегинтерферон алфа-2а плюс рибавирин, а в ENABLE 2 са използвани пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин. Пациентите не са приемали директно действащи противовирусни средства. И в двете проучвания, пациентите с брой на тромбоцитите $< 75\ 000/\mu\text{l}$ са били включвани и разпределяни на групи според броя на тромбоцитите ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ и $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ до $< 75\ 000/\mu\text{l}$), скрининговата HCV РНК ($< 800\ 000\ \text{IU/ml}$ и $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$) и HCV генотипа (генотип 2/3 и генотип 1/4/6).

Изходните характеристики на заболяването са били сходни в двете проучвания и са отговаряли на популация пациенти с компенсиран хепатит С и цирроза. По-голяма част от пациентите са били с HCV генотип 1 (64%) и са имали свързани фиброза/цироза. Трийсет и един процента от пациентите са били на предшестваща терапия за HCV, главно пегилиран интерферон плюс рибавирин. Изходният брой на тромбоцитите (медиана) е бил $59\ 500/\mu\text{l}$ при двете групи на лечение: 0,8%; 28% и 72% от включените пациенти са имали брой на тромбоцитите съответно $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ и $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Проучванията са се състояли от две фази – фаза преди включване на противовирусно лечение и фаза с противовирусно лечение. Във фазата преди включване на противовирусно лечение пациентите са получавали елтромбопаг на отворен принцип за повишаване на броя на тромбоцитите до $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ при ENABLE 1 и $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ при ENABLE 2. Медианата на времето за достигане на таргетния брой на тромбоцитите $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) или $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) е 2 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност за двете проучвания е била траен вирусологичен отговор (SVR), определен като процент пациенти, при които не се открива HCV-РНК на 24-тата седмица след завършване на планирания период на лечение.

И в двете проучвания при HCV значително по-голяма част от пациентите, лекувани с елтромбопаг ($n=201$, 21%), са достигнали SVR, в сравнение с лекуваните с плацебо ($n=65$, 13%) (вж. Таблица 8). Подобриенето при тази част от пациентите, които са достигнали SVR, е било съответстващо във всички подгрупи на рандомизиране (изходен брой на тромбоцитите ($< 50\ 000$ спрямо $> 50\ 000$), вирусен товар ($< 800\ 000\ \text{IU/ml}$ спрямо $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$) и генотип (2/3 спрямо 1/4/6)).

Таблица 8 Вирусологичен отговор при HCV пациенти в ENABLE 1 и ENABLE 2

	Сборни данни		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^б	
Пациенти, достигащи таргетен брой тромбоцити и започващи противовирус на терапия ^в	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Елтромбопаг	Плацебо	Елтромбопаг	Плацебо	Елтромбопаг	Плацебо
Общ брой пациенти, влизали във фазата на противовирусна терапия	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% пациенти, достигащи вирусологичен отговор					
Общ SVR^г	21	13	23	14	19	13
<i>HCV РНК генотип</i>						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6 ^д	15	8	18	10	13	7
<i>Нива на албумин^е</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD скор^е</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

- а Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2а (180 µg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 200 mg дневно перорално, разделени на два приема)
- б Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 400 mg дневно перорално, разделени на два приема)
- в Таргетният брой тромбоцити е бил ≥90 000/µl за ENABLE 1 и ≥100 000/µl за ENABLE 2. В ENABLE 1, 682 пациенти са рандомизирани във фазата на противовирусно лечение; в последствие обаче 2-ма пациенти са оттеглили информираното си съгласие преди да започнат противовирусно лечение.
- г *p*-стойност <0,05 за елтромбопаг спрямо плацебо
- д 64% от пациентите в ENABLE 1 и ENABLE 2 са били генотип 1
- е *Post-hoc* анализ

Други вторични находки от проучванията включват: значително по-малко пациенти на лечение с елтромбопаг са прекъснали противовирусната терапия преждевременно, в сравнение с плацебо (45% спрямо 60%, $p < 0,0001$). При по-голяма част от пациентите на елтромбопаг не се наложило никакво намаляване на дозата на противовирусната терапия, в сравнение с плацебо (45% спрямо 27%). Лечението с елтромбопаг е забавило и намалило случаите на намаляване на дозата на пегинтерферон.

Тежка апластична анемия

Елтромбопаг е проучен в едноцентрово, открито проучване с едно рамо при 43 пациенти с тежка апластична анемия с рефрактерна тромбоцитопения след поне един предшестващ курс на имunosупресорна терапия (ИСТ) и брой на тромбоцитите $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

При болшинството от пациентите, 33 (77%), е преценено, че имат „първично рефрактерно заболяване“, дефинирано като липса на задоволителен отговор към ИСТ при нито една клетъчна линия. При останалите 10 пациенти е преценено, че имат недостатъчно повлияване на броя на тромбоцитите от предшестващите терапии. При всичките 10 са провеждани поне две предшестващи схеми на имunosупресия, а при 50% са провеждани поне 3 предшестващи схеми на имunosупресия. Пациентите с диагноза анемия на Фанкони, инфекция, която не се повлиява от съответната терапия и пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ) със засягане на неутрофилите $\geq 50\%$, не са включени да участват в изпитването.

На изходно ниво медианата на броя на тромбоцитите е $20\ 000/\mu\text{l}$, на хемоглобина $8,4\ \text{g/dl}$, на ANC $0,58 \times 10^9/\text{l}$, а абсолютният ретикулоцитен брой е $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Осемдесет и шест процента от пациентите са зависими от трансфузия на еритроцитна маса, а 91% са зависими от трансфузия на тромбоцитна маса. При болшинството от пациентите (84%) са прилагани поне 2 предшестващи имunosупресивни терапии. Трима пациенти са имали цитогенетични нарушения на изходно ниво.

Първична крайна точка е хематологичен отговор, оценен след 12 седмици лечение с елтромбопаг. Хематологичният отговор се дефинира, като покриване на един или повече от следните критерии: 1) повишаване на броя на тромбоцитите до $20\ 000/\mu\text{l}$ над изходното ниво или стабилен брой на тромбоцитите и независимост от хемотрансфузия в продължение на минимум 8 седмици; 2) повишаване на хемоглобина с $>1,5\ \text{g/dl}$ или понижаване с ≥ 4 единици на трансфузираната еритроцитна маса в продължение на 8 последователни седмици; 3) 100% повишаване на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) или повишаване на ANC $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Хематологичният отговор е 40% (17/43 пациенти; 95% CI 25, 56), в повечето случаи е по отношение на една клетъчна линия (13/17, 76%), като има 3 случая на отговор по отношение на две клетъчни линии и 1 случай на отговор по отношение на трите клетъчни линии на 12-та седмица. Елтромбопаг се спира след 16 седмици при липса на хематологичен отговор или независимост от трансфузия. Пациентите, отговорили на терапията, продължават лечението във фазата на продължение на проучването. Общо 14 пациенти са включени във фазата на продължение на изпитването. Девет от тези пациенти са постигнали отговор по отношение на много клетъчни линии, при 4-ма от 9-те лечението е продължено, а при 5-ма дозата на елтромбопаг е понижена при задържане на отговора (медиана на проследяване: 20,6 месеца, диапазон: 5,7 до 22,5 месеца). При останалите 5 пациента лечението е спряно поради рецидив на заболяването, установен при посещението на 3-ия месец от продължението на проучването.

По време на лечението с елтромбопаг 59% (23/39) стават независими от трансфузия на тромбоцитна маса (28 дни без трансфузия на тромбоцитна маса), а 27% (10/37) стават независими от трансфузия на еритроцитна маса (56 дни без трансфузия на еритроцитна маса). Най-дългият период на независимост от трансфузия на тромбоцитна маса при неотговорилите е 27 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузия на тромбоцитна маса при отговорилите е 287 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузионна еритроцитна маса при неотговорилите е 29 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузия на еритроцитна маса при отговорилите е 266 дни (медиана).

Над 50% от отговорилите на лечението, които са били зависими от хемотрансфузия на изходно ниво, имат $>80\%$ намаляване на нуждите от трансфузия както от тромбоцити, така и от еритроцити спрямо изходното ниво.

Предварителните резултати от подкрепящото проучване (Проучване ELT116826), текущо, нерандомизирано, фаза II, отворено проучване с едно рамо при пациенти с рефрактерна ТАА, показва сходни резултати. Данните са ограничени до 21 от планираните 60 пациенти с хематологичен отговор, съобщен при 52% от пациентите на 6-ия месец. Отговор по отношение на много клетъчни линии се съобщава при 45% от пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика

Данните за плазмена концентрация - време на елтромбопаг, получени от 88 пациенти с ИТП в проучванията TRA100773A и TRA100773B, са комбинирани с данни от 111 здрави възрастни участници в популяционен фармакокинетичен (ПК) анализ. Представени са резултатите за плазмените $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} на елтромбопаг за пациентите с ИТП (Таблица 9).

Таблица 9 Средни геометрични стойности (95% доверителен интервал) на фармакокинетичните параметри за плазмена концентрация на елтромбопаг в стационарно състояние при възрастни с ИТП

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

^a $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популяционни ПК *post hoc* резултати.

Данни за плазмената концентрация на елтромбопаг във времето, събрани при 590 пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, са комбинирани с данни от пациенти с HCV, включени във фаза II проучване TPL102357, и от здрави възрастни участници в популяционен фармакокинетичен анализ. Изчислените плазмени нива на C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг за пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията, са представени в Таблица 10 за всяка проучвана доза.

Таблица 10 Средни геометрични стойности (95% CI) на фармакокинетични параметри на елтромбопаг в плазмата в стационарно състояние при пациенти с хронична HCV

Доза на елтромбопаг (веднъж дневно)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5.97, 6.86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7.96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14.26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16.81, 21,91)

Данните са представени като средни геометрични стойности (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популяционни, фармакокинетични, *post-hoc* оценки при най-високата доза в данните за всеки пациент.

Абсорбция и бионаличност

Елтромбопаг се абсорбира с пикова концентрация 2 до 6 часа след перорално приложение. Приложението на елтромбопаг едновременно с антиациди и други продукти, съдържащи поливалентни катиони, като млечни продукти и хранителни добавки с минерали, значително намалява експозицията на елтромбопаг (вж. точка 4.2). В проучване за относителна бионаличност при възрастни елтромбопаг под формата на прах за перорална суспензия води до 22% по-висока плазмена $AUC_{(0-\infty)}$, отколкото формата филмирана таблетка. Абсолютната перорална бионаличност на елтромбопаг след приложение при хора не е установена. Въз основа на уринарната екскреция и метаболитите, които се отделят с фецеса, пероралната резорбция на свързаните с лекарството вещества след приложение на еднократна доза 75 mg разтвор на елтромбопаг е оценена на най-малко 52%.

Разпределение

Елтромбопаг се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (>99,9%), главно с албумин. Елтромбопаг е субстрат за BCRP, но не е субстрат за P-гликопротеина или OATP1B1.

Биотрансформация

Елтромбопаг се метаболизира главно чрез разцепване, окисление и конюгация с глюкуронова киселина, глутатион или цистеин. В проучване при хора с радиоизотопно маркиране, елтромбопаг е съставлявал приблизително 64% от $AUC_{0-\infty}$ на плазмения радиоизотоп. Открити са и второстепенни метаболити, получени в резултат на глюкурониране и окисление. *In vitro* проучвания предполагат, че CYP1A2 и CYP2C8 са отговорни за окислителния метаболизъм на елтромбопаг. Уридин дифосфоглюкуронил трансферазите UGT1A1 и UGT1A3 са отговорни за глюкуронирането, а бактерия в долния гастроинтестинален тракт може да е отговорна за разцепването.

Елиминиране

Резорбираният елтромбопаг се метаболизира екстензивно. Главният път на екскреция на елтромбопаг е чрез фецеса (59%), като 31% от дозата се открива в урината под формата на метаболити. Непроменено изходно съединение (елтромбопаг) не се открива в урината. Непромененият елтромбопаг, екскретиран във фецеса, съставлява приблизително 20% от дозата. Плазменият полуживот на елиминиране на елтромбопаг е приблизително 21-32 часа.

Фармакокинетични взаимодействия

При проучвания при хора с радиоизотопно маркиран елтромбопаг е установено, че глюкуронирането играе незначителна роля в метаболизма на елтромбопаг. Проучвания с човешки чернодробни микросоми са установили, че UGT1A1 и UGT1A3 са ензимите, отговорни за глюкуронирането на елтромбопаг. Елтромбопаг е инхибитор на голям брой UGT ензими *in vitro*. Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи глюкурониране, не се очакват, поради ограниченото участие на отделните UGT ензими в глюкуронирането на елтромбопаг.

Приблизително 21% от приетата доза елтромбопаг може да претърпи оксидативен метаболизъм. Проучвания с човешки чернодробни микросоми са установили, че CYP1A2 и CYP2C8 са ензимите, отговорни за окислението на елтромбопаг. Елтромбопаг не инхибира и не индуцира CYP ензимите според *in vitro* и *in vivo* данни (вж. точка 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг е инхибитор на транспортерите OATP1B1 и BCRP и повишава експозицията на росувастатин (субстрат на OATP1B1 и BCRP) в клинично изпитване за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5). В клинични проучвания с елтромбопаг е препоръчано намаляване на дозата на статините с 50%.

Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк (вж. точки 4.2 и 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг не е субстрат на транспортиращия органични аниони полипептид, OATP1B1, но е инхибитор на този транспортер (IC_{50} стойност 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* проучванията също така показват, че елтромбопаг е субстрат и инхибитор на протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP) (IC_{50} стойност 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с бъбречно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг е била с 32% до 36% по-ниска при пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане и с 60% по-ниска при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с бъбречно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на свободния (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и при строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 4.2). Ефикасността и безопасността на елтромбопаг не са установени при пациенти с умерено тежко до тежко бъбречно и чернодробно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с чернодробно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг е била с 41% по-висока при пациентите с леко чернодробно увреждане и с 80% до 93% по-висока при пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с чернодробно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на несвързания (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани.

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на елтромбопаг след многократно приложение е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави възрастни и 714 пациенти с чернодробно увреждане (673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология). От 714-те пациента, 642 са били с леко чернодробно увреждане, 67 са били с умерено тежко чернодробно увреждане и 2 са били с тежко чернодробно увреждане. В сравнение със здрави доброволци, пациентите с леко чернодробно увреждане са били с приблизително 111% (95% CI: 45% до 283%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, а пациентите с умерено тежко чернодробно увреждане са имали приблизително 183% (95% CI: 90% до 459%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг.

Затова елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП и чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с HCV, започнете елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Раса

Влиянието на източноазиатския произход върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (31 източноазиатци) и при 88 пациенти с ИТП (18 източноазиатци). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, източноазиатските пациенти с ИТП са били с приблизително 49% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти, които не са от източноазиатски произход, главно от европейдната раса (вж. точка 4.2).

Влиянието на източно-/югоизточноазиатския етнически произход върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен, фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (145 от Източна Азия и 69 от Югоизточна Азия). Въз основа на оценките от популационния фармакокинетичен анализ, източно-/югоизточноазиатските пациенти са имали приблизително 55% по-високи стойности на плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти от другите раси, които са били предимно от европейдната раса (вж. точка 4.2).

Пол

Влиянието на пола върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (14 жени) и при 88 пациенти с ИТП (57 жени). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, пациентите жени с ИТП са били с приблизително 23% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациентите мъже, без корекция спрямо разликите в теглото.

Влиянието на пола върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (260 жени). Според оценка на модела, при жените с HCV, плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с мъжете.

Възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави лица, 673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология, на възраст от 19 до 74 години. Няма фармакокинетични данни за приложение на елтромбопаг при пациенти на възраст ≥ 75 години. Според оценка на модела, при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години), плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)

Фармакокинетиката на елтромбопаг е оценена при 168 педиатрични пациенти с ИТП, приложен веднъж дневно в две проучвания TRA108062/PETIT и TRA115450/PETIT-2. Привидният плазмен клирънс на елтромбопаг след перорално приложение (CL/F) се повишава при повишаване на телесното тегло. Влиянието на расата и пола върху изчисления плазмен CL/F на елтромбопаг е в съответствие между педиатричните и възрастните пациенти. При източно-/югоизточноазиатските педиатрични пациенти с ИТП се наблюдават с приблизително 43% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо тези, които не са от азиатски произход. Педиатричните пациенти с ИТП от женски пол имат с приблизително 25% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо пациентите от мъжки пол.

Фармакокинетичните характеристики на елтромбопаг при педиатрични пациенти с ИТП са показани в Таблица 11.

Таблица 11 Средни геометрични (95% CI) на плазмените фармакокинетични показатели на елтромбопаг в стационарно състояние при педиатрични пациенти с ИТП (при схема на прилагане 50 mg веднъж дневно)

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

Данните са представени като средни геометрични (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} са базирани на популационни фармакокинетични *post hoc* изчисления

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане

Елтромбопаг не стимулира продукцията на тромбоцити при мишки, плъхове и кучета, поради уникалната специфичност на ТРО рецептора. Поради тази причина данните от тези животни не са абсолютно точен модел на потенциалните нежелани реакции, свързани с фармакологията на елтромбопаг при хора, включително и проучванията по отношение на репродукцията и за канцерогенност.

Катаракта, свързана с лечението, е установена при гризачи и е била дозо- и време-зависима. При ≥ 6 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 6 седмици и при плъхове след 28 седмици на прилагане. При ≥ 4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 13 седмици и при плъхове след 39 седмици на прилагане. При дози, които не се понасят от млади плъхове, преди да бъдат отбити, приложени от 4 до 32 ден (равняващи се приблизително на тези при 2-годишно дете в края на периода на приложение), помътняване на окото се наблюдава (не е провеждано хистологично изследване) при 9 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg/ден, основана на AUC. Не е наблюдавана катаракта при млади плъхове, получаващи поносими дози, превишаващи 5 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП, основана на AUC. Катаракта не е наблюдавана при възрастни кучета след 52 седмици на прилагане при 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Бъбречна тубулна токсичност е наблюдавана в проучвания с продължителност до 14 дни при мишки и плъхове при експозиции, които като цяло са свързани със заболяемост и смъртност. Тубулна токсичност е наблюдавана и в 2-годишно проучване за канцерогенност при перорално приложение при мишки в дози от 25, 75 и 150 mg/kg/дневно. Ефектите са били по-малко тежки при по-ниски дози и са се характеризирали със спектър от регенеративни промени. Експозицията при най-ниската доза е била 1,2 или 0,8 пъти клиничната експозиция при хора, основана на AUC, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 0,6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC. Бъбречни ефекти не са наблюдавани при плъхове след 28 седмици или при кучета след 52 седмици при експозиции 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Хепатоцитна дегенерация и/или некроза, често придружена с повишени стойности на чернодробните ензими в серума, е била наблюдавана при мишки, плъхове и кучета в дози, които са били свързани със заболяемост и смъртност или с недобра поносимост. Не са наблюдавани чернодробни ефекти след хронично приложение при плъхове (28 седмици) и при кучета (52 седмици) при 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти или еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

При дози с недобра поносимост при плъхове и кучета (>10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и >4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) в краткосрочни проучвания, са наблюдавани намаляване на броя на ретикулоцитите и регенеративна костно-мозъчна еритроидна хиперплазия (само при плъхове). Не са наблюдавани значими ефекти върху еритроцитите или броя на ретикулоцитите при приложение до 28 седмици при плъхове, 52 седмици при кучета и 2 години при мишки или плъхове при максималните поносими дози, които са били 2 до 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и ≤ 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Ендостална хиперостоза е наблюдавана в 28-седмично токсикологично проучване при плъхове в токсична доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти или 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Не са наблюдавани костни промени при мишки и плъхове след доживотна експозиция (2 години) при 4 пъти или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Канцерогенност и мутагенност

Елтромбопаг не е канцерогенен при мишки в дози до 75 mg/kg/дневно или при плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно (експозиции до 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Елтромбопаг не е бил мутагенен или кластогенен при бактериален мутационен анализ или в две *in vivo* изследвания при плъхове (синтеза на ДНК в микронуклеуса и извън s-фазата на клетъчния цикъл, 10 или 8 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 7 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на C_{max}). В *in vitro* тест за лимфом при мишки, елтромбопаг е бил гранично позитивен (<3-пъти повишаване на мутационната честота). Тези *in vitro* и *in vivo* находки показват, че елтромбопаг не представлява генотоксичен риск за хора.

Репродуктивна токсичност

Елтромбопаг не е повлиял фертилитета, ранното развитие на ембриона и ембриофеталното развитие при женски плъхове в дози до 20 mg/kg/дневно (2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или юноши (на възраст 12-17 години) пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Също така, не е наблюдаван ефект върху ембриофеталното развитие при зайци в дози до 150 mg/kg/дневно, най-високата изследвана доза (0,3 до 0,5 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Въпреки това, при токсична за майката доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) при плъхове, лечението с елтромбопаг е било свързано с ембрионален леталитет (повишена пре- и постимплантационна загуба), намалено телесно тегло на фетуса и намалено тегло на бременната матка в проучване на женския фертилитет, както и с ниска честота на цервикални ребра и намалено телесно тегло на фетуса в проучване на ембриофеталното развитие. Елтромбопаг трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваните ползи оправдават потенциалните рискове за плода (вж. точка 4.6). Елтромбопаг не е засегнал фертилитета при мъжки плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно, най-висока изследвана доза (3 пъти клиничната експозиция при хора при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността, раждането и кърменето при F₀ женски плъхове при дози, които не са токсични за майката (10 и 20 mg/kg/дневно), не са наблюдавани ефекти върху растежа, развитието, невроповеденческата и репродуктивната функция на потомството (F₁). Елтромбопаг е открит в плазмата на всички F₁ малки за целия 22-часов период на вземане на проби след приложение на лекарствения продукт на F₀ майки, което предполага, че експозицията на малките на елтромбопаг най-вероятно е настъпвала в резултат на кърменето.

Фототоксичност

In vitro проучвания с елтромбопаг показват потенциален риск от фототоксичност, обаче при гризачи не е имало данни за кожна фототоксичност (10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 5 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) или очна фототоксичност (≥ 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Освен това при клинично фармакологично проучване с 36 участници, не са намерени данни, че фоточувствителността се повишава след приложение на 75 mg елтромбопаг. Това е измерено чрез индекс на забавена фототоксичност. Въпреки това не може да се изключи потенциален риск от фотоалергия, тъй като не може да се проведе конкретно предклинично проучване.

Проучвания при ювенилни животни

При приложение на дози над поносимите при плъхове преди отбиване, се наблюдава помътняване на окото. При приложение на поносими дози, не се наблюдава помътняване на окото (вж. по-горе точка „Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане“). В заключение, като се вземат предвид границите на експозиция въз основа на AUC, не може да се изключи риск за развитие на катаракта, свързана с приема на елтромбопаг при педиатрични пациенти. Липсват находки при младите плъхове, които да предполагат наличието на по-голям риск от токсичност при лечение с елтромбопаг на педиатричните пациенти спрямо възрастни пациенти с ИТП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат
Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)
Макрогол 400 (E1521)
Полисорбат 80 (E433)
Титанов диоксид (E171)

Revolade 25 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат
Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)
Макрогол 400 (E1521)
Полисорбат 80 (E433)
Титанов диоксид (E171)

Revolade 50 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат
Манитол (E421)
Микрокристална целулоза
Повидон
Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)
Макрогол 400 (E1521)
Титанов диоксид (E171)

Revolade 75 mg филмирани таблетки

Ядро на таблетката

Магнезиев стеарат

Манитол (E421)

Микрокристална целулоза

Повидон

Натриев нишестен гликолат

Обвивка на таблетката

Хипромелоза (E464)

Железен оксид, червен (E172)

Железен оксид, черен (E172)

Макрогол 400 (E1521)

Титанов диоксид (E171)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмирани таблетки

Алуминиеви блистери (PA/Al/PVC/Al) в картонена опаковка, съдържаща 14 или 28 филмирани таблетки, или групови опаковки, съдържащи 84 (3 опаковки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg филмирани таблетки

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg филмирани таблетки

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg филмирани таблетки

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 15 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяко саше съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг (eltrombopag).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за перорална суспензия

Червеникаво-кафяв до жълт прах

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Revolade е показан за лечение на възрастни пациенти с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Revolade е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст на и над 1 година с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), продължаваща 6 месеца или повече след поставяне на диагнозата, които не се повлияват от други лечения (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Revolade е показан за лечение на тромбоцитопения при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), при които степента на тромбоцитопения е основният фактор, който възпрепятства започването или ограничава възможността да се поддържа оптимална интерферон-базирана терапия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Revolade е показан при възрастни пациенти с придобита тежка апластична анемия (ТАА), които или не са се повлияли от предшестваща имunosупресивна терапия или са имали интензивно предшестващо лечение и са неподходящи за трансплантация на хемопоеични стволови клетки (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с елтромбопаг трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания или на хроничен хепатит С и неговите усложнения.

Дозировка

Схемите на прилагане на елтромбопаг трябва да се индивидуализират според броя на тромбоцитите при отделния пациент. Целта на лечението с елтромбопаг не трябва да бъде нормализиране на броя на тромбоцитите.

Прахът за перорална суспензия може да доведе до по-висока експозиция на елтромбопаг, отколкото таблетната форма (вж. точка 5.2). При преминаване от таблетната форма към пероралната суспензия и обратно, броят на тромбоцитите трябва да се следи всяка седмица в продължение на 2 седмици.

Имунна (първична) тромбоцитопения

Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг за постигане и поддържане на брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Коригирането на дозата е според отговора, определен от броя на тромбоцитите. Елтромбопаг не трябва да се използва за нормализиране на тромбоцитния брой. В клинични проучвания, броят на тромбоцитите обикновено се повишава в рамките на 1 до 2 седмици след започване на лечение с елтромбопаг и намалява в рамките на 1 до 2 седмици след спирането му.

Възрастни и педиатрична популация на възраст от 6 до 17 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-югоизточноазиатски произход, прилагането на елтромбопаг трябва да се започне с намалена доза от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст от 1 до 5 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 25 mg веднъж дневно.

Проследяване и корекция на дозата

След започване на лечение с елтромбопаг, дозата трябва да се коригира, за да се постигне и да се поддържа брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, което е необходимо за намаляване на риска от кървене. Да не се надвишава дневна доза от 75 mg.

По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг трябва да се коригира въз основа на броя на тромбоцитите, както е посочено в Таблица 1. По време на лечение с елтромбопаг пълната кръвна картина (ПКК), включително броя на тромбоцитите и натривка от периферна кръв, трябва да се изследва всяка седмица до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ за най-малко 4 седмици). След това ПКК, включително броя на тромбоцитите и натривка от периферна кръв, трябва да се изследва всеки месец.

Таблица 1 Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с ИТП

Брой на тромбоцитите	Коригиране на дозата или отговор
<50 000/ μl след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимална доза 75 mg/дневно*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ до $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг и/или едновременно лечение за ИТП за поддържане на такива тромбоцитни нива, които спират или намаляват кървенето.
>150 000/ μl до $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата [†] .
>250 000/ μl	Спрете приема на елтромбопаг; проследявайте броя на тромбоцитите два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите достигне до $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg.

* При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг през ден, дозата се повишава на 25 mg веднъж дневно.

♦ При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли или приемът на 12,5 mg веднъж дневно или приемът на 25 mg през ден.

Елтромбопаг може да се прилага като допълнение към други лекарствени продукти за ИТП. Схемата на прилагане на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП трябва да се променя според клиничните нужди, за да се избегне прекомерно повишаване на броя на тромбоцитите по време на лечение с елтромбопаг.

Необходимо е да се изчака най-малко 2 седмици, за да се види ефектът от всяка корекция на дозата върху повлияването на тромбоцитите при пациента, преди да обмислите друга корекция на дозата.

Стандартната корекция на дозата на елтромбопаг, независимо дали се повишава или намалява, трябва да е с 25 mg веднъж дневно.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 4 седмици на терапия с елтромбопаг в доза 75 mg веднъж дневно, броят на тромбоцитите не се е повишил до нива, които са достатъчни за спиране на клинично значимо кървене.

Пациентите трябва да бъдат периодично клинично оценявани и решението за продължаване на лечението трябва да се вземе от лекуващия лекар индивидуално за всеки пациент. При пациенти, които не са спленектомирани, оценяването трябва да включва и съпоставка спрямо спленектомия. След прекъсване на лечението е възможна повторна поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С (HCV)

Когато елтромбопаг се прилага в комбинация с противовирусни лекарствени продукти, трябва да се направи справка с пълната кратка характеристика на съответния едновременно прилаган лекарствен продукт, за съответните подробни данни за безопасност или противопоказания.

В клинични проучвания броят на тромбоцитите обикновено започва да се повишава в рамките на 1 седмица след започване на елтромбопаг. Целта на лечението с елтромбопаг трябва да бъде постигане на минимално ниво на броя на тромбоцитите, необходимо за започване на противовирусна терапия, при спазване на препоръките на клиничната практика. По време на противовирусната терапия, целта на лечението е да се запази броят на тромбоцитите на ниво, което предотвратява риска от усложнения, вследствие на кървене, обикновено около 50 000/ μ l-75 000/ μ l. Трябва да се избягва брой на тромбоцитите >75 000/ μ l. Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг, необходима за постигане на целите. Коригирането на дозата се основава на отговора, определен от броя на тромбоцитите.

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да започне с доза 25 mg веднъж дневно. Не се налага коригиране на дозата за пациенти с HCV от източно-/югоизточноазиатски произход или пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Проследяване и корекция на дозата

Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира с по 25 mg на всеки 2 седмици при необходимост за достигане на таргетния брой тромбоцити, необходим за започване на противовирусна терапия. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица преди започване на противовирусна терапия. При започването ѝ броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното коригиране на дозата на елтромбопаг (вж. Таблица 2).

По време на противовирусна терапия, дозата на елтромбопаг трябва да се коригира според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон, поради намаляване на броя на тромбоцитите, което може да изложи пациентите на риск от кървене (вж. Таблица 2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица по време на противовирусната терапия до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой, обикновено около 50 000-75 000/ μ l. След това всеки месец трябва да се правят ПКК, включително брой на тромбоцитите и натривка от периферна кръв. Трябва да се обмисли намаляване на дневната доза с 25 mg, ако броят на тромбоцитите надвишава необходимия прицелен брой. Препоръчва се да се изчака в продължение на 2 седмици, за да се оцени ефектът и да се преценят последващи корекции на дозата.

Не трябва да се превишава доза от 100 mg елтромбопаг веднъж дневно.

Таблица 2 Кориждане на дозата на елтромбопаг при пациенти с HCV по време на противовирусна терапия

Брой тромбоцити	Кориждане на дозата или отговор
<50 000/ μ l след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимум 100 mg/дневно.
\geq 50 000/ μ l до \leq 100 000/ μ l	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон.
>100 000/ μ l до \leq 150 000/ μ l	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата*.
>150 000/ μ l	Спрете приема на елтромбопаг; повишете честотата на проследяване на броя на тромбоцитите на два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите е \leq 100 000/ μ l, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg*.

* За пациенти, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли повторно започване на терапията с 25 mg през ден.

♦ При започване на противовирусна терапия броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното намаляване на дозата на елтромбопаг.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 2 седмици на терапия с елтромбопаг при доза 100 mg, броят на тромбоцитите не е достигнал нива, които са необходими за започване на противовирусна терапия.

Лечението с елтромбопаг трябва да се спре при прекъсване на противовирусната терапия, освен ако няма други основания. Прекомерното повишаване на броя на тромбоцитите или значими патологични отклонения в стойностите на чернодробните показатели също налагат прекъсване на лечението.

Тежка апластична анемия

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да се започне с доза 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). Лечението не трябва да бъде започвано, когато пациентът има цитогенетични аномалии на 7-ма хромозома.

Проследяване и корекция на дозата

Постигането на хематологичен отговор изисква постепенно титриране на дозата, обикновено до 150 mg и може да отнеме до 16 седмици след започване на елтромбопаг (вж. точка 5.1). Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира, като се повишава с 50 mg на всеки 2 седмици, според нуждите за постигане на прицелен брой на тромбоцитите $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. При пациентите, приемащи 25 mg веднъж дневно, дозата трябва да се повиши на 50 mg дневно, преди да започнете да повишавате дозата с 50 mg. Не трябва да се превишава дневна доза от 150 mg. По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг да се коригира въз основа на броя на тромбоцитите, както е посочено в Таблица 3.

Таблица 3 Коририране на дозата на елтромбопаг при пациенти с тежка апластична анемия

Брой на тромбоцитите	Коририране на дозата или отговора
<50 000/ μl след най-малко 2 седмици терапия	Повишете дневната доза с 50 mg до максимална доза 150 mg/дневно. При пациенти, приемащи 25 mg веднъж дневно повишете дозата до 50 mg дневно преди да повишите дозата с 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ до $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Използвайте най-ниската доза на елтромбопаг за поддържане на такива тромбоцитни нива.
>150 000/ μl до $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Намалете дневната доза с 50 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата.
>250 000/ μl	Спрете приема на елтромбопаг най-малко за една седмица. Когато броят на тромбоцитите достигне до $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 50 mg.

Намаляване на дозата при респондери с повлияване на трите клетъчни линии (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити)

При пациенти, които постигнат лечебен отговор по отношение на трите клетъчни линии, включително хемотрансфузионна независимост, продължаваща най-малко 8 седмици: дозата на елтромбопаг може да се намали с 50%.

Ако броят на кръвните клетки остане стабилен след 8 седмици при прилагане на намалената доза, приемът на елтромбопаг трябва да се спре и да се следи броят на кръвните клетки. Ако броят на тромбоцитите спадне $< 30\,000/\mu\text{l}$, хемоглобинът спадне $< 9\text{ g/dl}$ или абсолютният брой на неутрофилите (ANC) $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, започнете отново приема на елтромбопаг в предишната ефективна доза.

Прекъсване на лечението

При липса на хематологичен отговор след 16 седмици лечение с елтромбопаг, лечението трябва да се спре. Ако се открият нови цитогенетични аномалии, трябва да се прецени, дали е подходящо приемът на елтромбопаг да продължава (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекомерното повлияване на броя на тромбоцитите (както е описано в Таблица 3) или наличието на значими отклонения в чернодробните тестове също изисква спиране на приема на елтромбопаг (вж. точка 4.8).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точка 4.4).

Ако приложението на елтромбопаг се смята за необходимо при ИТП пациенти с чернодробно увреждане, началната доза трябва да бъде 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане дозата може да бъде повишавана най-рано 3 седмици след започване на лечението.

Не се налага корекция на дозата при тромбоцитопенични пациенти с хроничен HCV и леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 6). Пациентите с хроничен HCV и пациентите с тежка апластична анемия и чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациентите с чернодробно увреждане, след започване на лечение с начална доза елтромбопаг, трябва да има интервал от 2 седмици преди повишаване на дозата.

Съществува повишен риск от нежелани събития, включително чернодробна декомпенсация и тромбоемболични събития (ТЕС), при тромбоцитопенични пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване, лекувани с елтромбопаг или в подготовка за инвазивна процедура, или при HCV пациенти на противовирусна терапия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Старческа възраст

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП на възраст 65 години и повече и липсва клиничен опит при пациенти с ИТП на възраст над 85 години. В клиничните проучвания на елтромбопаг като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на елтромбопаг между пациентите на възраст най-малко 65 години и по-млади пациенти. В други клинични съобщения не се установяват разлики в повлияването между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност на някои по-възрастни индивиди (вж. точка 5.2).

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с HCV и ТАА на възраст над 75 години. При тези пациенти се изисква повишено внимание (вж. точка 4.4).

Пациенти от източно-/югоизточноазиатски произход

При възрастни и педиатрични пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход, включително тези с чернодробно увреждане, лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Трябва да продължи проследяването на броя на тромбоцитите при пациента и да се следват стандартните критерии за допълнително коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Revolade не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 1 година с ИТП поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност. Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при деца и юноши (<18 години) с тромбоцитопения, свързана с хроничен HCV или ТАА, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение (вж. точка 6.6)

Перорално приложение

Суспензията трябва да се приема най-малко два часа преди или четири часа след продукти като антиацитиди, млечни продукти (или други храни, съдържащи калций) или хранителни добавки с минерали, съдържащи поливалентни катиони (напр. желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк) (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към елтромбопаг или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При тромбоцитопенични пациенти с HCV и с напреднало хронично чернодробно заболяване, дефинирано от ниски нива на албумин ≤ 35 g/l или модел за краен стадий на чернодробно заболяване (model for end stage liver disease, MELD) скор ≥ 10 , съществува повишен риск от нежелани реакции, включително потенциална чернодробна декомпенсация с летален изход и тромбоемболични събития, когато са на лечение с елтромбопаг в комбинация с интерферон-базирана терапия. Освен това, ползите от лечението при тези пациенти по отношение на дял пациенти, постигнали траен вирусологичен отговор (SVR), в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤ 35 g/l), в сравнение с цялата групата. Лечението с елтромбопаг при тези пациенти трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на напреднал HCV и само, когато рискът от тромбоцитопения или спиране на противовирусната терапия налага намеса. Ако лечението се смята за клинично показано, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Комбиниране с директно действащи противовирусни средства

Не са установени безопасността и ефикасността при комбиниране с директно действащи противовирусни средства, одобрени за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С.

Риск от хепатотоксичност

Приложението на елтромбопаг може да предизвика нарушаване на чернодробната функция и тежка хепатотоксичност, която да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

Серумните аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и билирубин трябва да се изследват преди започване на лечение с елтромбопаг, на всеки 2 седмици по време на фазата на корекция на дозата и веднъж месечно след установяване на постоянна доза. Елтромбопаг инхибира UGT1A1 и OATP1B1, което може да доведе до индиректна хипербилирубинемия. При повишен билирубин, трябва да се направи фракциониране. Серумните чернодробни показатели, показващи патологични промени, трябва да се оценят с повторно изследване след 3 до 5 дни. Ако патологичните промени се потвърдят, серумните чернодробни показатели трябва да се проследяват, докато патологичните резултати се нормализират, стабилизират или се върнат към изходните нива. Приемът на елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако нивата на ALT се повишат (≥ 3 пъти горната граница на нормата [x ГГН] при пациенти с нормална чернодробна функция или ≥ 3 x повече от изходното ниво или >5 x ГГН, което от двете е по-ниско, при пациенти с повишени нива на трансминазите преди започване на лечението) и са:

- прогресиращи или
- персистиращи за ≥ 4 седмици, или
- съпътствани от повишен директен билирубин, или
- съпътствани от клинични симптоми на чернодробно увреждане или данни за чернодробна декомпенсация.

Необходимо е повишено внимание, когато се прилага елтромбопаг при пациенти с чернодробно заболяване. При пациенти с ИТП и ТАА, трябва да се използва по-ниска начална доза елтромбопаг. Необходимо е внимателно проследяване, когато се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)

Чернодробна декомпенсация при пациенти с хроничен хепатит С: необходимо е проследяване на пациентите с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или с изходни стойности на MELD скор ≥ 10 .

Пациентите с хроничен HCV с цироза на черния дроб може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В две контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) настъпва по-често в рамките на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамките (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или с изходен MELD скор ≥ 10 , е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани реакции с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Освен това, при тези пациенти ползите от лечението по отношение на дял пациенти постигнали SVR, в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤ 35 g/l), в сравнение с цялата група. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация. Трябва да се направи справка със съответната кратка характеристика на интерферон за критериите за спиране на лечението. Ако поради чернодробна декомпенсация, приемът на противовирусна терапия се преустанови, лечението с елтромбопаг трябва да се спре.

Тромботични/тромбоемболични усложнения

В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на интерферон-базирана терапия (n=1 439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Съобщаваните тромботични/тромбоемболични усложнения са включвали венозни и артериални събития. По-голямата част от ТЕС не са били сериозни и са преминали до края на проучването. Най-честото ТЕС в двете групи на лечение е било тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% при плацебо). Не е наблюдавана определена времева връзка между началото на лечението и ТЕС. Пациентите с ниски нива на албумин (≤ 35 g/l) или MELD скор ≥ 10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст ≥ 60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на ТЕС.

Установено е, че рискът от ТЕС е повишен при пациенти с хронични чернодробни заболявания (ХЧЗ), лекувани със 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 2 седмици при подготовка за инвазивни процедури. Шест от 143 (4%) възрастни пациенти с ХЧЗ на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС (всички на порталната венозна система), а в плацебо групата двама от 145 (1%) пациенти са получили ТЕС (един на порталната венозна система и един миокарден инфаркт). Пет от 6-те пациента на лечение с елтромбопаг са получили тромботичното усложнение при брой на тромбоцитите $>200\ 000/\mu\text{l}$ и в рамките на 30 дни след прием на последната доза елтромбопаг. Елтромбопаг не е показан за лечение на тромбоцитопения при пациенти с хронично чернодробно заболяване при подготовка за инвазивни процедури.

В клинични проучвания с елтромбопаг при ИТП, тромбоемболични събития са наблюдавани при нисък и нормален брой на тромбоцитите. Елтромбопаг трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболизъм, включително, но не само, наследствени (напр. фактор V Leiden) или придобити рискови фактори (напр. дефицит на АТШ, антифосфолипиден синдром), напреднала възраст, пациенти с дълги периоди на обездвижване, злокачествени заболявания, контрацептиви и хормонозаместителна терапия, хирургична интервенция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно и трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението с елтромбопаг, ако броят на тромбоцитите надвиши таргетните нива (вж. точка 4.2). Съотношението полза/риск трябва да се вземе предвид при пациенти с риск от ТЕС с каквато и да е етиология.

Няма установен случай на ТЕС в клинично проучване при рефрактерна ТАА, независимо от това, рискът за настъпване на такива събития не може да се изключи в тази пациентска популация поради малкия брой пациенти с експозиция. Тъй като най-високата разрешена за употреба доза е показана при пациенти с ТАА (150 mg/ден) и поради характера на реакцията, може да се очакват ТЕС в тази пациентска популация.

Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена. Когато лечението с елтромбопаг се сметне за подходящо, е необходимо повишено внимание при назначаването му на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

Кървене след прекъсване на лечението с елтромбопаг

След прекъсване на лечението с елтромбопаг е възможна повторна поява на тромбоцитопения. След прекъсване на елтромбопаг, при повечето пациенти броят на тромбоцитите се връща на изходното ниво в рамките на 2 седмици, което повишава риска от кървене и в някои случаи може да доведе до хеморагии. Този риск е повишен, ако лечението с елтромбопаг се прекъсне при прием на антикоагуланти или антитромботични средства. Препоръчва се при прекъсване на лечението с елтромбопаг да се започне отново лечение за ИТП според настоящите консенсуси за лечение. Допълнителните медицински мерки могат да включват спиране на антикоагулантната и/или антитромботичната терапия, антагонизиране на антикоагулацията или вливане на тромбоцити. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица за 4 седмици след прекъсване на лечението с елтромбопаг.

В клинични проучвания при HCV е съобщавана по-висока честота на гастроинтестинално кървене, включително сериозни случаи и случаи с летален изход, след спиране на пегинтерферон, рибавирин и елтромбопаг. След спиране на лечението, пациентите трябва да се проследяват за признаци или симптоми на гастроинтестинално кървене.

Образуване на ретикулин в костния мозък и риск от костномозъчна фиброза

Елтромбопаг може да повиши риска от образуване или прогресия на ретикулинови влакна в костния мозък. Важността на тази находка, както и при други агонисти на тромбопоетиновия рецептор (TPO-R), все още не е установена.

Преди започване на лечение с елтромбопаг, натривката от периферна кръв трябва да се изследва внимателно, за да се установят изходните патологични промени в клетъчната морфология. След установяване на постоянна доза елтромбопаг всеки месец трябва да се прави пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (ДКК). Ако се наблюдават незрели или диспластични клетки, трябва да се изследва натривка от периферна кръв за нови или влошени морфологични промени (напр. капковидни или ядрени еритроцити, незрели бели кръвни клетки) или цитопения(и). Ако пациентът развие нови морфологични промени или цитопения(и), или те се влошат, лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне и да се обмисли биопсия на костен мозък, включително и оцветяване за фиброза.

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)

Съществува теоретичен риск, че агонистите на ТРО-R може да стимулират прогресията на съществуващи хематологични злокачествени заболявания като МДС. Агонистите на ТРО-R са растежни фактори, които водят до експанзия и диференциация на тромбопоетичните прогениторни клетки и образуване на тромбоцити. ТРО-R се експресира главно на повърхността на клетките от миелоидната линия.

При клинични проучвания с агонист на ТРО-R при пациенти с МДС, са наблюдавани случаи на преходно повишаване на броя на бластните клетки и са докладвани случаи на прогресия на МДС до остра миелоидна левкемия (AML).

Диагнозата ИТП или ТАА при възрастни и пациенти в старческа възраст трябва да се потвърди чрез изключване на други клинични единици, проявяващи се с тромбоцитопения, по-специално диагнозата МДС трябва да бъде изключена. Трябва да се обмисли извършване на костно-мозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и по време на лечението, особено при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти със системни симптоми или при необичайни признаци, като повишен брой периферни бластни клетки.

Ефикасността и безопасността на Revolade не са установени при лечение на тромбоцитопения в резултат на МДС. Revolade не трябва да се използва извън клиничните проучвания за лечение на тромбоцитопения, в резултат на МДС.

Цитогенетични нарушения и прогресия до МДС/AML при пациенти с ТАА

Известно е, че при пациентите с ТАА възникват цитогенетични нарушения. Не е известно дали елтромбопаг повишава риска от възникване на цитогенетични нарушения при пациентите с ТАА. В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с начална доза на елтромбопаг 50 mg/ден (увеличавана на всеки 2 седмици до максимална доза 150 mg/ден) (ELT112523), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 17,1% от възрастните пациенти [7/41 (като 4 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Медианата на времето от началото на приема на проучваното лекарство до появата на цитогенетични нарушения е 2,9 месеца.

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с елтромбопаг в доза 150 mg/ден (със съответните промени в зависимост от расата или възрастта) (ELT116826), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 22,6% от възрастните пациенти [7/31 (като 3 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Всички 7 пациенти имат нормална цитогенетика на изходно ниво. Шест пациенти имат цитогенетични нарушения на 3-ия месец от лечението с елтромбопаг и един пациент има цитогенетични нарушения на 6-ия месец.

В клинични проучвания на елтромбопаг при ТАА, при 4% от пациентите (5/133) е диагностициран МДС. Медианата на времето до диагнозата е 3 месеца след започване на лечението с елтромбопаг.

При пациентите с ТАА, които не са се повлияли или са имали интензивна предшествваща имуносупресивна терапия, се препоръчва изследване на костния мозък чрез аспирация за цитогенетика преди започване на лечението с елтромбопаг, на 3-ия месец от лечението и 6 месеца по-късно. При установяване на нови цитогенетични нарушения, трябва да се прецени дали е подходящо продължаване на лечението с елтромбопаг.

Очни промени

Катаракта е наблюдавана в токсикологични проучвания на елтромбопаг при гризачи (вж. точка 5.3). В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на лечение с интерферон (n=1 439) е съобщавано за прогресия на предшестваща катаракта или за новопоявила се катаракта при 8% в групата на елтромбопаг и 5% в плацебо групата. Ретинални кръвоизливи, главно Степен 1 или 2, са съобщавани при HCV пациенти на лечение с интерферон, рибавирин и елтромбопаг (2% в групата на елтромбопаг и 2% в плацебо групата). Появявали са се кръвоизливи на повърхността на ретината (преретинални), под ретината (субретинални) или в самата ретина. Препоръчва се редовно офталмологично проследяване на пациентите.

Удължаване на QT/QTc интервала

Проучване за QTc интервала при здрави доброволци, приемащи 150 mg елтромбопаг дневно, не е показало клинично значим ефект върху сърдечната реполяризация. Удължаване на QTc интервала е съобщено в клинични проучвания при пациенти с ИТП и тромбоцитопенични пациенти с HCV. Клиничната значимост на тези случаи на удължаване на QTc интервала не е известна.

Загуба на отговор към елтромбопаг

Загуба на отговор или невъзможност да се поддържа тромбоцитен отговор при лечение с елтромбопаг в рамките на препоръчителната доза, налага изследване на подлежащите фактори, включително и повишено ниво на ретикулин в костния мозък.

Педиатрична популация

Описаните по-горе предупреждения и предпазни мерки при ИТП се отнасят и за педиатричната популация.

Интерференция с лабораторни тестове

Елтромбопаг е силно оцветен и поради тази причина е възможно да интерферира с някои лабораторни тестове. Съобщава се за промяна в цвета на серума и интерфериране с тестовете за определяне на общия билирубин и креатинина при пациенти, приемащи Revolade. Ако лабораторните резултати и клиничното наблюдение не си съответстват, повторното изследване с друг метод може да помогне за определяне на валидността на резултатите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въздействие на елтромбопаг върху други лекарствени продукти

HMG CoA редуктазни инхибитори

Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 5 дни с еднократна доза от 10 mg росувастатин, субстрат на OATP1B1 и VCRP, на 39 здрави възрастни е повишило плазмения C_{max} на росувастатин със 103% (90% доверителен интервал [CI]: 82%, 126%) и $AUC_{0-\infty}$ с 55% (90% CI: 42%, 69%). Взаимодействия се очакват и с други HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на статините при едновременно приложение с елтромбопаг и внимателно да се следи за нежелани реакции, свързани с приложението на статини (вж. точка 5.2).

Субстрати на OATP1B1 и BCRP

Едновременното приложение на елтромбопаг и субстрати на OATP1B1 (напр. метотрексат) и BCRP (напр. топотекан и метотрексат) трябва да става с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Субстрати на цитохром P450

При проучвания с човешки чернодробни микросоми, елтромбопаг (до 100 μM) не е показал *in vitro* инхибиране на CYP450 ензимите 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11, но е бил инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9, измерено с помощта на паклитаксел и диклофенак като пробни субстрати. Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 7 дни при 24 здрави доброволци от мъжки пол не е инхибирано или индуцирано метаболизма на пробните субстрати за 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) или 3A4 (мидазолам) при хора. Не се очакват клинично значими взаимодействия при едновременно приложение на елтромбопаг и субстрати на CYP450 (вж. точка 5.2).

HCV протеазни инхибитори

Не се изисква коригиране на дозата, когато елтромбопаг се прилага едновременно с телапревир или боцепревир. Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с телапревир 750 mg на 8 часа не променя плазмената експозиция на телапревир.

Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с боцепревир 800 mg на 8 часа не променя плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на боцепревир, но увеличава C_{max} с 20% и намалява C_{min} с 32%. Клиничното значение на намаляването на C_{min} не е установено, препоръчва се засилено клинично и лабораторно проследяване за HCV супресия.

Въздействие на други лекарствени продукти върху елтромбопаг

Циклоспорин

Наблюдава се понижаване на експозицията на елтромбопаг при едновременно прилагане с 200 mg и 600 mg циклоспорин (BCRP инхибитор). Едновременното приложение с 200 mg циклоспорин понижава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 25% и с 18%. Едновременното приложение с 600 mg циклоспорин понижава C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 39% и с 24%. Позволява се коригиране на дозата на елтромбопаг по време на лечението в зависимост от броя на тромбоцитите на пациента (вж. точка 4.2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява поне веднъж седмично в продължение на 2 до 3 седмици, когато елтромбопаг се прилага едновременно с циклоспорин. Може да е необходимо повишаване на дозата на елтромбопаг въз основа на броя на тромбоцитите.

Поливалентни катиони (образуване на хелати)

Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк. Приложението на единична доза 75 mg елтромбопаг с антиацид, съдържащ поливалентен катион (1 524 mg алуминиев хидроксид и 1 425 mg магнезиев карбонат) намалява плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 70% (90% CI: 64%, 76%) и C_{max} със 70% (90% CI: 62%, 76%). Елтромбопаг трябва да се приема поне два часа преди или четири часа след приема на антиациди, млечни продукти или хранителни добавки с минерали, съдържащи поливалентни катиони, за да се избегне значително намаляване на абсорбцията на елтромбопаг поради образуване на хелати (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лопинавир/ритонавир

Едновременното приложение на елтромбопаг с лопинавир/ритонавир може да доведе до намаляване на концентрацията на елтромбопаг. Едно проучване при 40 здрави доброволци е показало, че едновременното приложение на единична доза 100 mg елтромбопаг с многократно прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно води до намаляване на плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 17% (90% CI: 6,6%; 26,6%). Следователно, трябва да се подходи с повишено внимание, когато елтромбопаг се прилага едновременно с лопинавир/ритонавир. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, за да се осигури подходяща корекция на дозата елтромбопаг, когато се започва или прекъсва терапия с лопинавир/ритонавир.

Инхибитори и индуктори на CYP1A2 и CYP2C8

Елтромбопаг се метаболизира по много метаболитни пътища, включително CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3 (вж. точка 5.2). Вероятността лекарствени продукти, които инхибират или индуцират един единствен ензим, да повлияят значимо плазмените концентрации на елтромбопаг е малка. Лекарствени продукти, които инхибират или индуцират много ензими имат потенциала да повишат (напр. флувоксамин) или понижат (напр. рифампицин) концентрациите на елтромбопаг.

HCV протеазни инхибитори

Резултатите от проучване за фармакокинетични (PK) лекарствени взаимодействия показват, че едновременното приложение на многократни дози боцепревивир 800 mg на 8 часа или телাপревивир 750 mg на 8 часа с единична доза елтромбопаг 200 mg не е променило плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен.

Лекарствени продукти за лечение на ИТП

В клиничните проучвания лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с елтромбопаг, са били кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (IVIg) и анти-D имуноглобулин. Трябва да се проследява броят на тромбоцитите при комбиниране на елтромбопаг с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне достигане на брой на тромбоцитите извън препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

Взаимодействия с храна

Прилагането на елтромбопаг таблетки или прах за перорална суспензия с храна с високо съдържание на калций (напр. храна включваща млечни продукти) значимо намалява плазмените $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} на елтромбопаг. Обратното, прилагането на елтромбопаг 2 часа преди и 4 часа след храна с високо съдържание на калций или с храна с ниско съдържание на калций [< 50 mg калций] не повлиява плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен (вж. точка 4.2).

Прилагането на единична доза елтромбопаг 50 mg под формата на таблетка, със стандартна висококалорична закуска, богата на мазнини, която е включвала млечни продукти, понижава средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг с 59% и средната C_{max} с 65%.

Прилагането на единична доза елтромбопаг 25 mg под формата на прах за перорална суспензия с богата на калций, с умерено съдържание на мазнини и умерено калорична храна понижава средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 75% и средната C_{max} със 79%. Това понижение на експозицията е по-слабо изразено, когато единична доза елтромбопаг 25 mg прах за перорална суспензия се прилага 2 часа преди приема на храна, богата на калций (средната $AUC_{0-\infty}$ се понижава с 20%, а средната C_{max} с 14%).

Храната с ниско съдържание на калций (< 50 mg калций), включително плодове, нетлъста шунка, говеждо месо и плодов сок (без добавен калций, магнезий или желязо), необогатени с минерали соево мляко и зърнени храни, не оказва значимо влияние върху плазмената експозиция на елтромбопаг, независимо от съдържанието на калории и мазнини (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни за приложение на елтромбопаг при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Revolade не се препоръчва по време на бременност.

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Revolade не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептиви.

Кърмене

Не е известно дали елтромбопаг или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучвания при животни са показали, че елтромбопаг вероятно се секретира в млякото (вж. точка 5.3); поради тази причина не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се продължи/спре временно лечението с Revolade, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет

При мъжки или женски плъхове фертилитетът не е повлиян при експозиция, сравнима с тази при хората. Въпреки това, не може да се изключи риск за хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Елтромбопаг повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на елтромбопаг, включително замайване и липса на внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Имунна тромбоцитопения при възрастни и педиатрични пациенти

Безопасността на Revolade е оценена при възрастни пациенти (N=763) като са използвани сборните данни от двойнослепите, плацебо-контролирани проучвания TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в които 403 пациенти са с експозиция на Revolade, а 179 на плацебо, в допълнение към данните от приключилите отворени проучвания (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940 (вж. точка 5.1). Пациентите приемат проучваното лекарство в продължение на до 8 години (в EXTEND). Най-важните сериозни нежелани реакции са хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали: гадене, диария, повишена аланин аминотрансфераза и болка в гърба.

Безопасността на Revolade при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с лекувана преди това ИТП е демонстрирана в две проучвания (N=171) (вж. точка 5.1). РЕТТ2 (TRA115450) е двойносляпо и открито, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване в две части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат Revolade (n=63) или плацебо (n=29) в продължение на до 13 седмици в рандомизирания период на проучването. РЕТТ (TRA108062) е открито и двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с последователни кохорти, в три части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат Revolade (n=44) или плацебо (n=21) в продължение на до 7 седмици. Профилът на нежеланите реакции е сравним с този, наблюдаван при възрастните пациенти, с някои допълнителни нежелани реакции, отбелязани с ♦ в таблицата по-долу. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при педиатричните пациенти с ИТП на възраст 1 година и по-големи ($\geq 3\%$ и по-чести спрямо плацебо) са били инфекция на горни дихателни пътища, назофарингит, кашлица, пирексия, коремна болка, орофарингеална болка, зъбна болка и ринорея.

Тромбоцитопения с HCV инфекция при възрастни пациенти

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 лекувани с елтромбопаг) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) са рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания, оценяващи ефикасността и безопасността на Revolade при тромбоцитопенични пациенти с HCV инфекция, които иначе са подходящи за започване на противовирусна терапия. В проучванията при HCV популацията, в която е оценявана безопасността се състои от всички рандомизирани пациенти, които приемат двойнозаслепени проучван лекарствен продукт по време на Част 2 на ENABLE 1 (с Revolade n=450, с плацебо n=232) и ENABLE 2 (с Revolade n=506, с плацебо n=252). Пациентите са анализирани според лечението, което приемат (обща двойнозаслепена популация за оценка на безопасността, Revolade n=955 и плацебо n=484). Най-важните установени сериозни нежелани реакции са били хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите, са включвали: главоболие, анемия, намален апетит, кашлица, гадене, диария, хипербилирубинемия, алопеция, сърбеж, миалгия, пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане и периферни отоци.

Тежка апластична анемия при възрастни пациенти

Безопасността на Revolade при тежка апластична анемия е оценена в открито проучване с едно рамо (N=43), в което 11 пациенти (26%) са лекувани в продължение на >6 месеца и 7 пациенти (16%) са лекувани в продължение на >1 година (вж. точка 5.1). Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали: главоболие, замаяност, кашлица, орофарингеална болка, ринорея, гадене, диария, коремна болка, повишени трансминази, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми, умора и пирексия.

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в проучванията при ИТП при възрастни (N=763), педиатричните проучвания при ИТП (N=171), проучванията при HCV (N=1 520), проучванията при ТАА (N=43) и постмаркетинговите съобщения са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системно-органи класове и по честота. В рамките на всеки системно-органи клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. Съответстващата категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10 000$ до $< 1/1 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Популация в проучванията при ИТП

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Много чести	Назофарингит♦, инфекция на горни дихателни пътища♦
	Чести	Фарингит, грип, лабиален херпес, пневмония, синусит, тонзилит, инфекция на дихателните пътища, гингивит
	Нечести	Кожна инфекция
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Ректо-сигмоидален рак
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Анемия, еозинофилия, левкоцитоза, тромбоцитопения, понижен хемоглобин, понижен брой на белите кръвни клетки
	Нечести	Анизоцитоза, хемолитична анемия, миелоцитоза, повишение на броя на пръчкоядрените неутрофили, наличие на миелоцити, повишение на тромбоцитите, повишение на хемоглобина
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хипокалиемия, понижен апетит, повишение на пикочната киселина в кръвта
	Нечести	Анорексия, подагра, хипокалциемия
Психични нарушения	Чести	Нарушение на съня, депресия
	Нечести	Апатия, промени в настроението, плачливост
Нарушения на нервната система	Чести	Парестезия, хипоестезия, сънливост, мигрена
	Нечести	Тремор, нарушения в равновесието, дизестезия, хемипареза, мигрена с аура, периферна невропатия, периферна сензорна невропатия, нарушение на говора, токсична невропатия, главоболие от съдов произход
Нарушения на очите	Чести	Сухо око, замъглено зрение, болка в окото, намалена зрителна острота
	Нечести	Непрозрачност на лещата, астигматизъм, кортикална катаракта, повишено съзвотделяне, кръвоизлив в ретината, ретинна пигментна епителиопатия, зрително нарушение, патологични резултати при изследване на зрителната острота, блефарит, сух кератоконюнктивит
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Болка в ушите, световъртеж
Сърдечни нарушения	Нечести	Тахикардия, остър миокарден инфаркт, сърдечносъдови нарушения, цианоза, синусова тахикардия, удължен QT интервал в електрокардиограмата
Съдови нарушения	Чести	Дълбока венозна тромбоза, хематом, горещи вълни
	Нечести	Емболия, повърхностен тромбофлебит, зачервяване на лицето
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица♦
	Чести	Орофарингеална болка♦, ринорея♦
	Нечести	Белодробна емболия, белодробен инфаркт, назален дискомфорт, орофарингеални мехури, нарушения на синусите, синдром на сънна апнея

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Язви в устата, зъбна болка [♦] , повръщане, коремна болка*, кръвоизлив в устата, флатуленция *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Сухота в устата, глосодиния, болезненост на корема, промяна в цвета на изхожданията, хранително отравяне, усилена перисталтика, хематемеза, дискомфорт в устата
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза [†]
	Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза [†] , хипербилирубинемия, нарушена чернодробна функция
	Нечести	Холестаза, чернодробни лезии, хепатит, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, алоpecia, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, петехии
	Нечести	Уртикария, дерматоза, студена пот, еритем, меланоза, нарушена пигментация, промяна в цвета на кожата, ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърба
	Чести	Миалгия, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Протеинурия, повишение на креатинина в кръвта, тромботична микроангиопатия с бъбречна недостатъчност [‡]
	Нечести	Бъбречна недостатъчност, левкоцитурия, лупусен нефрит, никтурия, повишение на уреята в кръвта, повишено съотношение белтък/креатинин в урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Пирексия*, болка в гърдите, астения *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Усещане за топлина, кръвоизлив на мястото на убождане, чувство на паника, възпаление на рани, неразположение, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта
	Нечести	Повишен албумин в кръвта, повишен общ белтък, понижен албумин в кръвта, повишено рН на урината
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Слънчево изгаряне

♦ Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани в педиатричните проучвания (на възраст от 1 до 17 години).

† Повишението на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата може да настъпи едновременно, въпреки че е по-рядко.

‡ Обединяващ термин с предпочитани термини остро бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност.

Популация в проучванията при HCV (в комбинация с противовирусна терапия с интерферон и рибавирин)

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, назофарингит, грип, лабиален херпес
	Нечести	Гастроентерит, фарингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Злокачествени чернодробни неоплазми
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
	Чести	Лимфопения
	Нечести	Хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	Чести	Хипергликемия, патологична загуба на тегло
Психични нарушения	Чести	Депресия, безпокойство, нарушение на съня
	Нечести	Обърканост, възбуда
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност, нарушено внимание, дисгеузия, чернодробна енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, парестезия
Нарушения на очите	Чести	Катаракта, ретинални ексудати, сухо око, пожълтяване на очите, ретинален кръвоизлив
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
	Чести	Диспнея, орофарингеална болка, диспнея при усилие, продуктивна кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Повръщане, асцит, коремна болка, болка в горната част на корема, диспепсия, сухота в устата, запек, раздуване на корема, зъбна болка, стоматит, гастроезофагеална рефлуксна болест, хемороиди, коремен дискомфорт, варици на хранопровода
	Нечести	Кървене от варици на хранопровода, гастрит, афтозен стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия, жълтеница, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
	Нечести	Тромбоза на порталната вена, чернодробна недостатъчност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж
	Чести	Обрив, суха кожа, екзема, сърбящ обрив, еритем, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, алопеция
	Нечести	Кожни лезии, промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата, нощни изпотявания

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Чести	Артралгия, мускулни спазми, болка в гърба, болка в крайниците, мускуло-скелетна болка, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Тромботична микроангиопатия с остра бъбречна недостатъчност [†] , дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане
	Чести	Раздразнителност, болка, неразположение, реакции на мястото на инжектиране, гръдна болка от несърдечен произход, оток, периферни отоци
	Нечести	Сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, гръден дискомфорт
Изследвания	Чести	Повишаване на билирубина в кръвта, понижаване на теглото, понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на хемоглобина, понижаване на броя на неутрофилите, повишаване на международното нормализирано съотношение, удължаване на активираното парциално тромбoplastиново време, повишаване на кръвната захар, понижаване на албумина в кръвта
	Нечести	Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата

[†] Обединяващ термин с предпочитани термини олигоурия, бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане.

Популация в проучванията при ТАА

Системо-органен клас	Честота	Нежелана реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Неутропения, инфаркт на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Свръхнатрупване на желязо, понижен апетит, хипогликемия, повишен апетит
Психични нарушения	Чести	Тревожност, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
	Чести	Синкоп
Нарушения на очите	Чести	Сухо око, катаракта, пожълтяване на очите, замъглено зрение, зрителни нарушения, мътнини в стъкловидното тяло
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица, орофарингеална болка, ринорея
	Чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, кървящи венци, коремна болка
	Чести	Образуване на мехури по лигавицата на устата, болка в областта на устата, повръщане, стомашен дискомфорт, констипация, раздуване на корема, дисфагия, промяна на цвета на изпражненията, подуване на езика, гастроинтестинални мотилитетни нарушения, флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени трансaminaзи
	Чести	Повишен билирубин в кръвта (хипербилирубинемия), жълтеница
	С неизвестна честота	Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане* *Съобщават се случаи на лекарствено индуцирано чернодробно увреждане при пациенти с ИТП и HCV
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Петехии, обрив, сърбеж, уртикария, кожни лезии, макуларен обрив
	С неизвестна честота	Промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми
	Чести	Болка в гърба, миалгия, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хроматурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, пирексия, втрисане
	Чести	Астения, периферни отоци, неразположение
Изследвания	Чести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични/тромбоемболични събития (ТЕС)

В 3 контролирани и 2 неконтролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с ИТП на лечение с елтромбопаг (n=446), при 17 пациенти са възникнали общо 19 ТЕС, които са включвали (в низходящ ред по отношение на честота) дълбока венозна тромбоза (n=6), белодробна емболия (n=6), остър миокарден инфаркт (n=2), мозъчен инфаркт (n=2), емболия (n=1) (вж. точка 4.4).

В едно плацебо-контролирано проучване (n=288, популация за безопасност), след 2 седмици лечение при подготовка за инвазивни процедури, при 6 от 143 (4%) възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване, приемащи елтромбопаг, са отчетени 7 ТЕС от страна на порталната венозна система и при 2 от 145 (1%) пациенти в плацебо групата са отчетени 3 ТЕС. Пет от 6 пациенти на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС при брой на тромбоцитите >200 000/ μ l.

Не са установени специфични рискови фактори при пациентите, които са развили ТЕС, с изключение на брой на тромбоцитите \geq 200 000/ μ l (вж. точка 4.4).

В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV (n=1 439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Най-честата ТЕС в двете групи на лечение е била тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% за плацебо) (вж. точка 4.4). Пациентите с ниски нива на албумин (\leq 35 g/l) или MELD \geq 10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст \geq 60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите пациенти.

Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)

Пациентите с хроничен HCV с цироза може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В 2 контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, е съобщавана чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) по-често в рамото на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамото (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (\leq 35 g/l) или MELD скор \geq 10 на изходно ниво, е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани събития с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Елтромбопаг трябва да се прилага при тази група пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (вж. точка 4.4).

Хепатотоксичност

В контролираните клинични проучвания с елтромбопаг при хронична ИТП са наблюдавани повишение на ALT, AST и билирубина в серума (вж. точка 4.4).

Тези находки са предимно леки (Степен 1-2), обратими и не са били съпроводени от клинично значими симптоми, които биха показали наличие на нарушена чернодробна функция. В 3-те плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти с хронична ИТП, 1 пациент в плацебо групата и 1 пациент в групата на елтромбопаг са имали отклонения в чернодробните функционални показатели Степен 4. В две плацебо контролирани проучвания при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с хронична ИТП, ALT \geq 3 x ГГН се съобщава при 4,7% и 0% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

В 2 контролирани клинични проучвания при пациенти с HCV, ALT или AST \geq 3 x ГГН се съобщава при 34% и 38% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо. Повечето пациенти, при които се прилага елтромбопаг в комбинация с пегинтерферон/рибавирин имат индиректна хипербилирубинемия. Като цяло общ билирубин \geq 1,5 x ГГН се съобщава при 76% и 50% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

В проучването с едно рамо за монотерапия при рефрактерна ТАА фаза II, едновременно ALT или AST >3 x ГГН с общ (индиректен) билирубин >1,5 x ГГН се съобщават при 5% от пациентите. Общ билирубин >1,5 x ГГН се установява при 14% от пациентите.

Тромбоцитопения след спиране на лечението

При 8% от групата на елтромбопаг и при 8% от групата на плацебо в 3-те контролирани проучвания при ИТП са наблюдавани преходни намаления на броя на тромбоцитите до по-ниски от изходните нива след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишен ретикулин в костния мозък

По време на програмата при никой от пациентите не е имало данни за клинично значими патологични промени в костния мозък или клинични находки, които да показват костно-мозъчна дисфункция. При малък брой пациенти с ИТП, лечението с елтромбопаг е било прекъснато поради развитие на ретикулин в костния мозък (вж. точка 4.4).

Цитогенетични нарушения

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с начална доза на елтромбопаг 50 mg/ден (увеличавана на всеки 2 седмици до максимална доза 150 mg/ден) (ELT112523), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 17,1% от възрастните пациенти [7/41 (като 4 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Медианата на времето от началото на приема на проучваното лекарство до появата на цитогенетични нарушения е 2,9 месеца.

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с елтромбопаг в доза 150 mg/ден (със съответните промени в зависимост от расата или възрастта) (ELT116826), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 22,6% от възрастните пациенти [7/31 (като 3 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Всички 7 пациенти имат нормална цитогенетика на изходно ниво. Шест пациенти имат цитогенетични нарушения на 3-ия месец от лечението с елтромбопаг и един пациент има цитогенетични нарушения на 6-ия месец.

Хематологични злокачествени заболявания

В отвореното проучване с едно рамо при ТАА, при трима (7%) пациенти е диагностициран МДС след лечение с елтромбопаг, в двете текущи проучвания (ELT116826 и ELT116643) при 1/28 (4%) и 1/62 (2%) от пациентите е диагностициран МДС или АМЛ във всяко проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция **чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

В случай на предозиране броят на тромбоцитите може да се увеличи прекомерно и това да доведе до тромботични/тромбоемболични усложнения. В случай на предозиране, трябва да се обмисли перорално приложение на препарат, съдържащ метални катиони, като калций, алуминий или магнезий, за да се образуват хелати с елтромбопаг и така да се ограничи абсорбцията. Броят на тромбоцитите трябва внимателно да се следи. Лечението с елтромбопаг трябва да се поднови в съответствие с препоръките за дозиране и приложение (вж. точка 4.2).

В клиничните проучвания има едно съобщение за предозиране, при което пациентът е погълнал 5 000 mg елтромбопаг. Съобщените нежелани лекарствени реакции са били лек обрив, преходна брадикардия, повишаване на ALT и AST и умора. Чернодробните ензими, измерени между 2-ри и 18-ти ден след поглъщането, са достигнали най-високи стойности до 1,6 пъти ГГН за AST, 3,9 пъти ГГН за ALT и 2,4 пъти ГГН за общ билирубин. Броят на тромбоцитите е бил 672 000/ μ l на Ден 18 след поглъщане на лекарството, а максималният достигнат брой на тромбоцитите е бил 929 000/ μ l. Всички събития са отзвучали без последствия след лечение.

Тъй като елтромбопаг няма значима бъбречна екскреция и се свързва във висока степен с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да е ефективен метод за засилване на елиминирането на елтромбопаг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръвоспиращи средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX 05

Механизъм на действие

TPO е основният цитокин, участващ в регулацията на мегакариопоезата и производството на тромбоцити, и е ендегенният лиганд на TPO-R. Елтромбопаг взаимодейства с трансмембрания домен на човешкия TPO-R и иницира сигнални каскади, подобни, но не идентични на тези, които се иницират с ендегенния тромбопоетин (TPO), индуцирайки пролиферация и диференциация от прогениторни клетки на костния мозък.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при имунна (първична) тромбоцитопения (ИТП)

Две фаза III, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания RAISE (TRA102537) и TRA100773B и две отворени проучвания REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325) са оценили безопасността и ефикасността на елтромбопаг при възрастни пациенти с ИТП с предшестващо лечение. Като цяло, елтромбопаг е бил приложен на 277 пациенти с ИТП за най-малко 6 месеца и на 202 пациенти за най-малко 1 година. Проучването фаза II с едно рамо TAPER (SETB115J2411) оценява безопасността и ефикасността на елтромбопаг, както и възможността му да индуцира траен отговор след прекъсване на лечението при 105 възрастни пациенти с ИТП, които получават рецидив или не се повлияват от кортикостероидно лечение от първа линия.

Двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания

RAISE:

197 пациенти с ИТП са рандомизирани 2:1, елтромбопаг (n=135) към плацебо (n=62), и рандомизирането е стратифицирано в зависимост от това дали е направена спленектомия, приложението на лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво и изходния брой на тромбоцитите. Дозата на елтромбопаг е коригирана през 6-месечния период на лечение въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите при всеки пациент. Всички пациенти са започнали лечение с 50 mg елтромбопаг. От 29-тия ден до края на лечението, 15 до 28% от пациентите на лечение с елтромбопаг са поддържани на \leq 25 mg и 29 до 53% са приемали 75 mg.

Освен това пациентите са могли да намаляват постепенно дозата на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП и са могли да получават симптоматично лечение според местните терапевтични стандарти. Повече от половината от всички пациенти във всяка група на лечение са били на ≥ 3 предшестващи лечения за ИТП и 36% са имали предшестваща спленектомия.

Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била 16 000/ μl в двете групи на лечение, като в групата на елтромбопаг е поддържана над 50 000/ μl при всички посещения по време на лечението от 15-тия ден нататък; за разлика от тази група, медианата на брой на тромбоцитите в плацебо групата е останала $< 30\,000/\mu\text{l}$ по време на цялото проучване.

Брой тромбоцити между 50 000-400 000/ μl , без спасително лечение е постигнат при значително по-голям брой пациенти в групата на лечение с елтромбопаг по време на 6-месечния период на лечение, $p < 0,001$. Петдесет и четири процента от пациентите на лечение с елтромбопаг и 13% от пациентите на плацебо са постигнали това ниво на отговор след 6 седмици на лечение. Сходен тромбоцитен отговор е поддържан по време на цялото проучване, като 52% и 16% от пациентите са се повлияли в края на 6-месечния период на лечение.

Таблица 4 Вторични резултати за ефикасност от RAISE

	Елтромбопаг N=135	Плацебо N=62
Ключови вторични крайни точки		
Общ брой на седмиците с тромбоцитен брой $\geq 50\,000$ -400 000/ μl , среден (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Пациенти с $\geq 75\%$ от изследванията в таргетния диапазон (50 000 до 400 000/ μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -стойност ^a	$< 0,001$	
Пациенти с кървене (Степени 1-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -стойност ^a	0,012	
Пациенти с кървене (Степени 2-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -стойност ^a	0,002	
Необходимост от спасително лечение, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -стойност ^a	0,001	
Пациенти на лечение за ИТП на изходно ниво (n)	63	31
Пациенти, които са се опитали да намалят дозата или да спрат терапията на изходно ниво, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -стойност ^a	0,016	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

b 21 от 63 (33%) пациенти, лекувани с елтромбопаг, приемали лекарствен продукт за ИТП на изходно ниво, спрямо перманентно всички лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво.

На изходно ниво повече от 70% от пациентите с ИТП във всяка група на лечение са съобщили за някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и съответно повече от 20% са съобщили за клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО). Съотношението между пациенти на лечение с елтромбопаг с някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и пациенти на лечение с елтромбопаг с клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО) е намаляло от изходното ниво с приблизително 50% от 15-тия ден до края на лечението по време на целия 6-месечен период на лечение.

TRA100773B:

Първичната крайна точка за ефикасност е била процентът пациенти с отговор, определена като пациенти с ИТП, при които е имало повишаване на броя на тромбоцитите до $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ на ден 43 от изходно ниво $< 30\ 000/\mu\text{l}$; пациентите, които са предварително изключени поради брой на тромбоцитите $> 200\ 000/\mu\text{l}$, са считани за пациенти с отговор; пациентите, които са прекъснали по някаква друга причина, са считани за неотговорили, независимо от броя на тромбоцитите. Общо 114 пациенти с предшестващо лечение за ИТП са били рандомизирани 2:1 елтромбопаг (n=76) към плацебо (n=38).

Таблица 5 Резултати за ефикасност от TRA100773B

	Елтромбопаг N=74	Плацебо N=38
Ключови първични крайни точки		
Подходящи за анализ на ефикасността, n	73	37
Пациенти с брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ след период на прилагане до 42 дни (сравнено с брой на изходно ниво $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -стойност ^a	<0,001	
Ключови вторични крайни точки		
Пациенти с оценка на кръвене на ден 43, n	51	30
Кървене (Степени 1-4 по СЗО) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -стойност ^a	0,029	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

И в двете проучвания, RAISE и TRA100773B, отговорът към елтромбопаг, в сравнение с плацебо, е бил сходен, независимо от използвания лекарствен продукт за ИТП, наличието или липсата на спленектомия и изходното ниво на броя на тромбоцитите ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) при рандомизирането.

В проучванията RAISE и TRA100773B, в подгрупата на пациентите с ИТП с изходен брой на тромбоцитите $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, медианата на броя на тромбоцитите не е достигнала таргетното ниво ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), въпреки че и в двете проучвания 43% от тези пациенти, лекувани с елтромбопаг, са се повлияли след 6 седмици на лечение. Освен това в проучването RAISE, 42% от пациентите с изходен брой на тромбоцитите $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, лекувани с елтромбопаг, са имали отговор в края на 6-месечния период на лечение. 42 до 60% от участниците в проучването RAISE, на лечение с елтромбопаг, са приемали 75 mg от ден 29 до края на лечението.

*Открити неконтролирани проучвания***REPEAT (TRA108057):**

Това открито проучване с многократно прилагане (3 цикъла от 6 седмици на лечение, последвани от 4 седмици без лечение) е показало, че епизодично приложение на елтромбопаг с многократни курсове не показва загуба на отговор.

EXTEND (TRA105325):

Елтромбопаг е бил приложен на 302 пациенти с ИТП в това открито разширено проучване 218 пациенти са завършили 1 година, 180 са завършили 2 години, 107 са завършили 3 години, 75 са завършили 4 години, 34 са завършили 5 години и 18 са завършили 6 години. Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била $19\ 000/\mu\text{l}$ преди приложението на елтромбопаг. Медианата на броя на тромбоцитите на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та, 5-та, 6-та и 7-ма година от проучването е била съответно $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ и $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

Това е проучване фаза II с едно рамо, включващо пациенти с ИТП, лекувани с елтромбопаг след неуспешно кортикостероидно лечение от първа линия, независимо от времето след поставяне на диагнозата. Общо 105 пациенти са включени в проучването и са започнали лечение с елтромбопаг 50 mg веднъж дневно (25 mg веднъж дневно за пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход). Дозата елтромбопаг е коригирана по време на периода на лечение въз основа на индивидуалния брой тромбоцити с цел постигане ниво на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

От 105-мата пациенти, които са включени в проучването и които са получили поне една доза елтромбопаг, 69 пациенти (65,7%) завършват лечението, а 36 пациенти (34,3%) прекъсват лечението на ранен етап.

Анализ на трайния отговор след спиране на лечението

Първичната крайна точка е процентът пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12. Пациентите, които са достигнали брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ и броят на тромбоцитите се запазва около $100\ 000/\mu\text{l}$ в продължение на 2 месеца (без стойности под $70\ 000/\mu\text{l}$), отговарят на условията за намаляване на дозата на елтромбопаг и прекъсване на лечението. За да се приеме, че е постигнат траен отговор след лечението, пациентът трябва да поддържа брой на тромбоцитите $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на спасително лечение, както по време на периода на намаляване на дозата, така и след прекъсване на лечението до Месец 12.

Продължителността на намаляване на дозата е индивидуализирана в зависимост от началната доза и отговора на пациента. Съгласно схемата за намаляване на дозата се препоръчва понижаване на дозата с 25 mg на всеки 2 седмици, ако броят на тромбоцитите е стабилен. След като дневната доза е намалена до 25 mg за период от 2 седмици, след това се прилага доза 25 mg през ден в продължение на 2 седмици до прекъсване на лечението. При пациентите с източно-/югоизточно-азиатски произход намаляването е извършено на по-малки стъпки от 12,5 mg на всяка втора седмица. В случай на възникване на рецидив (дефиниран като брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$) на пациентите се предлага нов курс елтромбопаг с подходяща начална доза.

Осемдесет и девет пациенти (84,8%) постигат пълен отговор (брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (Стъпка 1, Таблица 6), а 65 пациенти (61,9%) запазват пълния отговор най-малко 2 месеца, като броят на тромбоцитите не спада под $70\ 000/\mu\text{l}$ (Стъпка 2, Таблица 6). При четиридесет и четири пациенти (41,9%) е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до постигане на прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 3, Таблица 6).

Проучването постига първичната си цел като демонстрира, че елтромбопаг може да индуцира траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение до Месец 12 при 32-ма от 105-те включени пациенти (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9, 40,2) (Стъпка 4, Таблица 6). До Месец 24, 20 от 105-те включени пациенти (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) запазват траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 5, Таблица 6).

Медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 12 е 33,3 седмици (минимум-максимум: 4-51), а медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 24 е 88,6 седмици (минимум-максимум: 57-107).

След намаляване на дозата и прекъсване на лечението с елтромбопаг при 12 пациенти има загуба на отговор, 8 от тях започват отново прием на елтромбопаг и при 7 има възстановяване на отговора.

По време на 2-годишния период на проследяване, 6 от 105-те пациенти (5,7%) получават тромбоемболични събития, като от тях 3 пациенти (2,9%) получават дълбока венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава повърхностна венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава тромбоза на кавернозния синус, 1 пациент (1,0%) получава цереброваскуларен инцидент и 1 пациент (1,0%) получава белодробен емболизъм. От 6-те пациенти, 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като Степен 3 или по-висока, а 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като сериозни. Не се съобщава за случаи с летален изход.

Двадесет от 105 пациенти (19,0%) получават леки до тежки хеморагични събития, докато приемат лечението, преди да започне намаляването на дозата. Пет от 65 пациенти (7,7%), които са започнали намаляване на дозата, получават леки до умерени хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Не са възникнали тежки хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Двама от 44 пациенти (4,5%), при които дозата е намалена и лечението с елтромбопаг е прекъснато, получават леки до умерени хеморагични събития след прекъсване на лечението до Месец 12. По време на този период не е възникнало тежко хеморагично събитие. Никой от пациентите, които прекъсват приема на елтромбопаг и са включени във втората година на проследяване, не получават хеморагично събитие по време на втората година. Две събития на вътречерепен кръвоизлив с летален изход са съобщени по време на 2-годишния период на проследяване. И двете събития възникват по време на лечението, не в контекста на намаляване на дозата. Събитията не се считат за свързани с лекарството по проучването.

Цялостният анализ за безопасност съответства на предходно съобщените данни и оценката риск-полза остава непроменена за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП.

Таблица 6 Процент на пациентите с траен отговор след спиране на лечението на Месец 12 и на Месец 24 (цялата анализирана група) в TAPER

	Всички пациенти N=105		Проверка на хипотеза	
	n (%)	95% CI	p-стойност	Отхвърлени H0
Стъпка 1: Пациенти, които са достигали брой на тромбоцитите $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ поне веднъж	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Стъпка 2: Пациенти, които поддържат стабилен брой на тромбоцитите в продължение на 2 месеца след достигане на $100\ 000/\mu\text{l}$ (без стойности $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Стъпка 3: Пациенти, при които е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Стъпка 4: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12, при които броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Да
Стъпка 5: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението от Месец 12 до Месец 24, при които броят на тромбоцитите се запазва $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: общ брой пациенти в групата за лечение. Това е знаменателят, използван при изчисляване на процентите (%).

n: брой пациенти в съответната категория.

95% CI за честотата на разпределение е изчислен чрез използването на точния метод на Клопър-Пиърсън (Clopper-Pearson exact method). Тестът на Клопър-Пиърсън е използван, за да се изследва дали процентът на респондерите е >15%. CI и p-стойностите са съобщени.

* Обозначава статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,05.

Резултати от анализа на отговора към лечението по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП

Проведен е *ad hoc* анализ на всички n=105 пациенти по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП, за да се оцени отговора към елтромбопаг при четири различни времеви категории след поставяне на диагнозата ИТП (новодиагностицирана ИТП <3 месеца, персистираща ИТП 3 до <6 месеца, персистираща ИТП 6 до ≤12 месеца и хронична ИТП >12 месеца). 49% от пациентите (n=51) са имали поставена диагноза ИТП от <3 месеца, 20% (n=21) от 3 до <6 месеца, 17% (n=18) от 6 до ≤12 месеца и 14% (n=15) от >12 месеца.

До датата на заключване на данните (22 октомври 2021 г.) пациентите са имали експозиция на елтромбопаг с медиана на продължителност (Q1-Q3) 6,2 месеца (2,3-12,0 месеца). Медианата (Q1-Q3) на броя тромбоцити на изходно ниво е 16 000/μl (7 800-28 000/μl).

Отговор към лечението, определен от броя на тромбоцитите, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/μl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е постигнат при 84% (95% CI: 71% до 93%) от новодиагностицираните пациенти с ИТП, 91% (95% CI: 70% до 99%) и 94% (95% CI: 73% до 100%) от пациентите с персистираща ИТП (т.е. с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и при 87% (95% CI: 60% до 98%) от пациентите с хронична ИТП.

Честотата на пълен отговор към лечението, дефинирана като брой тромбоцити ≥100 000/μl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е 75% (95% CI: 60% до 86%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 76% (95% CI: 53% до 92%) и 72% (95% CI: 47% до 90%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 87% (95% CI: 60% до 98%) при пациенти с хронична ИТП.

Честотата на траен отговор към лечението, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/μl за поне 6 от 8 последващи оценки без спасително лечение по време на първите 6 месеца в проучването, е 71% (95% CI: 56% до 83%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 81% (95% CI: 58% до 95%) и 72% (95% CI: 47% до 90,3%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 80% (95% CI: 52% до 96%) при пациенти с хронична ИТП.

При оценяване според Скалата за кървене на СЗО (WHO Bleeding Scale) съотношението на новодиагностицирани пациенти с ИТП и пациенти с персистираща ИТП без кървене на Седмица 4 е в диапазона от 88% до 95%, спрямо 37% до 57% на изходно ниво. За пациентите с хронична ИТП то е 93%, спрямо 73% на изходно ниво.

Безопасността на елтромбопаг е сходна при всички категории ИТП и съответства на известния му профил на безопасност.

Не са провеждани клинични проучвания, които да сравнят елтромбопаг спрямо други варианти за лечение (напр. спленектомия). Преди започване на терапия, трябва да се има предвид дългосрочната безопасност на елтромбопаг.

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)

Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при педиатрични пациенти е проучена в две проучвания.

TRA115450 (PETIT2):

Първичната крайна точка е постигнат траен отговор, дефиниран като процентът пациенти, приемащи елтромбопаг, в сравнение с плацебо, постигнали брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ в продължение на поне 6 от 8 седмици (при липса на животоспасяваща терапия), между седмици 5 до 12 по време на двойнослепия рандомизиран период. При пациентите е поставена диагноза хронична ИТП от поне 1 година и са били рефрактерни или са имали рецидив при поне едно предшестващо лечение на ИТП, или са били неспособни да продължат с други методи на лечение на ИТП по медицински показания и са имали брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Деведесет и двама пациенти са стратифицирани по възраст в три кохорти и рандомизирани (2:1) на елтромбопаг (n=63) или плацебо (n=29). Дозата на елтромбопаг е можело да бъде коригирана въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите.

Като цяло, значително по-висок процент от пациентите, приемащи елтромбопаг (40%), спрямо пациентите, приемащи плацебо (3%), постигат първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9] $p < 0,001$), като резултатите са подобни в трите възрастови кохорти (Таблица 7).

Таблица 7 Степен на постигнат траен отговор по отношение на тромбоцитите по възрастови кохорти при педиатрични пациенти с хронична ИТП

	Елтромбопаг n/N (%) [95% CI]	Плацебо n/N (%) [95% CI]
Кохорта 1 (12 до 17 години)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Кохорта 2 (6 до 11 години)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Кохорта 3 (1 до 5 години)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Статистически по-малко пациенти, приемащи елтромбопаг, са се нуждаели от животоспасяваща терапия по време на периода на рандомизация спрямо пациентите, приемащи плацебо (19% [12/63] спрямо 24% [7/29], $p=0,032$).

На изходно ниво 71% от пациентите в групата на елтромбопаг и 69% в групата на плацебо съобщават за кървене (СЗО Степени 1-4). На седмица 12 процентът на пациентите, приемащи елтромбопаг и съобщаващи за кървене, е намалял наполовина спрямо изходната стойност (36%). За сравнение на седмица 12 55% от пациентите, приемащи плацебо, съобщават за кървене.

На пациентите е било позволено да намалят или спрат терапията за ИТП на изходно ниво само по време на откритата фаза на проучването и 53% (8/15) от пациентите са били в състояние да намалят (n=1) или спрат (n=7) терапията за ИТП на изходно ниво, предимно кортикостероиди, без да се е налагала животоспасяваща терапия.

TRA108062 (PETIT):

Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ поне веднъж между седмици 1 и 6 от периода на рандомизация. Пациентите са с диагноза ИТП от поне 6 месеца и са рефрактерни или са имали рецидив при поне едно предшестващо лечение на ИТП и са имали брой на тромбоцитите $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ($n=67$). По време на периода на рандомизация пациентите са стратифицирани по възраст в три кохорти и рандомизирани (2:1) на елтромбопаг ($n=45$) или плацебо ($n=22$). Дозата на елтромбопаг е можело да бъде коригирана въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите.

Като цяло, значително по-висок процент от пациентите, приемащи елтромбопаг (62%), спрямо пациентите, приемащи плацебо (32%) постигат първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3] $p=0,011$).

Траен отговор се наблюдава при 50% от първоначално отговорилите в продължение на 20 от 24 седмици в проучване PETIT 2 и в продължение на 15 от 24 седмици в проучването PETIT.

Проучвания при тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С

Ефикасността и безопасността на елтромбопаг за лечение на тромбоцитопения при пациенти с HCV инфекция са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. В ENABLE 1 за противовирусно лечение са използвани пегинтерферон алфа-2а плюс рибавирин, а в ENABLE 2 са използвани пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин. Пациентите не са приемали директно действащи противовирусни средства. И в двете проучвания, пациентите с брой на тромбоцитите $< 75\ 000/\mu\text{l}$ са били включвани и разпределяни на групи според броя на тромбоцитите ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ и $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ до $< 75\ 000/\mu\text{l}$), скрининговата HCV РНК ($< 800\ 000\ \text{IU/ml}$ и $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$) и HCV генотипа (генотип 2/3 и генотип 1/4/6).

Исходните характеристики на заболяването са били сходни в двете проучвания и са отговаряли на популация пациенти с компенсиран хепатит С и цироза. По-голяма част от пациентите са били с HCV генотип 1 (64%) и са имали свързани фиброза/цироза. Трийсет и един процента от пациентите са били на предшестваща терапия за HCV, главно пегилиран интерферон плюс рибавирин. Исходният брой на тромбоцитите (медиана) е бил $59\ 500/\mu\text{l}$ при двете групи на лечение: 0,8%; 28% и 72% от включените пациенти са имали брой на тромбоцитите съответно $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ и $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Проучванията са се състояли от две фази – фаза преди включване на противовирусно лечение и фаза с противовирусно лечение. Във фазата преди включване на противовирусно лечение пациентите са получавали елтромбопаг на отворен принцип за повишаване на броя на тромбоцитите до $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ при ENABLE 1 и $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ при ENABLE 2. Медианата на времето за достигане на таргетния брой на тромбоцитите $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) или $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) е 2 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност за двете проучвания е била траен вирусологичен отговор (SVR), определен като процент пациенти, при които не се открива HCV-РНК на 24-тата седмица след завършване на планирания период на лечение.

И в двете проучвания при HCV значително по-голяма част от пациентите, лекувани с елтромбопаг ($n=201$, 21%), са достигнали SVR, в сравнение с лекуваните с плацебо ($n=65$, 13%) (вж. Таблица 8). Подобриенето при тази част от пациентите, които са достигнали SVR, е било съответстващо във всички подгрупи на рандомизиране (изходен брой на тромбоцитите ($< 50\ 000$ спрямо $> 50\ 000$), вирусен товар ($< 800\ 000\ \text{IU/ml}$ спрямо $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$) и генотип (2/3 спрямо 1/4/6)).

Таблица 8 Вирусологичен отговор при HCV пациенти в ENABLE 1 и ENABLE 2

	Сборни данни		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Пациенти, достигали таргетен брой тромбоцити и започващи противовирус на терапия ^b	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Елтромбопаг	Плацебо	Елтромбопаг	Плацебо	Елтромбопаг	Плацебо
Общ брой пациенти, влизали във фазата на противовирусна терапия	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% пациенти, достигали вирусологичен отговор					
Общ SVR^г	21	13	23	14	19	13
<i>HCV PPK</i> <i>генотип</i>						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6 ^д	15	8	18	10	13	7
<i>Нива на албумин^е</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD скор^е</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

- а Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2а (180 µg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 200 mg дневно перорално, разделени на два приема)
- б Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 400 mg дневно перорално, разделени на два приема)
- в Таргетният брой тромбоцити е бил ≥90 000/µl за ENABLE 1 и ≥100 000/µl за ENABLE 2. В ENABLE 1, 682 пациенти са рандомизирани във фазата на противовирусно лечение; в следствие обаче 2-ма пациенти са оттеглили информираното си съгласие преди да започнат противовирусно лечение.
- г *p*-стойност <0,05 за елтромбопаг спрямо плацебо
- д 64% от пациентите в ENABLE 1 и ENABLE 2 са били генотип 1
- е *Post-hoc* анализ

Други вторични находки от проучванията включват: значително по-малко пациенти на лечение с елтромбопаг са прекъснали противовирусната терапия преждевременно, в сравнение с плацебо (45% спрямо 60%, $p < 0,0001$). При по-голяма част от пациентите на елтромбопаг не се наложило никакво намаляване на дозата на противовирусната терапия, в сравнение с плацебо (45% спрямо 27%). Лечението с елтромбопаг е забавило и намалило случаите на намаляване на дозата на пегинтерферон.

Тежка апластична анемия

Елтромбопаг е проучен в едноцентрово, открито проучване с едно рамо при 43 пациенти с тежка апластична анемия с рефрактерна тромбоцитопения след поне един предшестващ курс на имunosупресорна терапия (ИСТ) и брой на тромбоцитите $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

При болшинството от пациентите 33 (77%) е преценено, че имат „първично рефрактерно заболяване“, дефинирано като липса на задоволителен отговор към ИСТ при нито една клетъчна линия. При останалите 10 пациенти е преценено, че имат недостатъчно повлияване на броя на тромбоцитите от предшестващите терапии. При всичките 10 са провеждани поне две предшестващи схеми на имunosупресия, а при 50% са провеждани поне 3 предшестващи схеми на имunosупресия. Пациентите с диагноза анемия на Фанкони, инфекция, която не се повлиява от съответната терапия и пароксизмална нощна хемоглобинурия (ПНХ) със засягане на неутрофилите $\geq 50\%$, не са включени да участват в изпитването.

На изходно ниво медианата на броя на тромбоцитите е $20\,000/\mu\text{l}$, на хемоглобина $8,4\text{ g/dl}$, на ANC $0,58 \times 10^9/l$, а абсолютният ретикулоцитен брой е $24,3 \times 10^9/l$. Осемдесет и шест процента от пациентите са зависими от трансфузия на еритроцитна маса, а 91% са зависими от трансфузия на тромбоцитна маса. При болшинството от пациентите (84%) са прилагани поне 2 предшестващи имunosупресивни терапии. Трима пациенти са имали цитогенетични нарушения на изходно ниво.

Първична крайна точка е хематологичен отговор, оценен след 12 седмици лечение с елтромбопаг. Хематологичният отговор се дефинира, като покриване на един или повече от следните критерии: 1) повишаване на броя на тромбоцитите до $20\,000/\mu\text{l}$ над изходното ниво или стабилен брой на тромбоцитите и независимост от хемотрансфузия в продължение на минимум 8 седмици; 2) повишаване на хемоглобина с $>1,5\text{g/dl}$ или понижаване с ≥ 4 единици на трансфузираната еритроцитна маса в продължение на 8 последователни седмици; 3) 100% повишаване на абсолютния брой на неутрофилите (ANC) или повишаване на ANC $>0,5 \times 10^9/l$.

Хематологичният отговор е 40% (17/43 пациенти; 95% CI 25, 56), в повечето случаи е по отношение на една клетъчна линия (13/17, 76%), като има 3 случая на отговор по отношение на две клетъчни линии и 1 случай на отговор по отношение на трите клетъчни линии на 12-та седмица. Елтромбопаг се спира след 16 седмици при липса на хематологичен отговор или независимост от трансфузия. Пациентите, отговорили на терапията, продължават лечението във фазата на продължение на проучването. Общо 14 пациенти са включени във фазата на продължение на изпитването. Девет от тези пациенти са постигнали отговор по отношение на много клетъчни линии, при 4-ма от 9-те лечението е продължено, а при 5-ма дозата на елтромбопаг е понижена при задържане на отговора (медиана на проследяване: 20,6 месеца, диапазон: 5,7 до 22,5 месеца). При останалите 5 пациента лечението е спряно поради рецидив на заболяването, установен при посещението на 3-ия месец от продължението на проучването.

По време на лечението с елтромбопаг 59% (23/39) стават независими от трансфузия на тромбоцитна маса (28 дни без трансфузия на тромбоцитна маса), а 27% (10/37) стават независими от трансфузия на еритроцитна маса (56 дни без трансфузия на еритроцитна маса). Най-дългият период на независимост от трансфузия на тромбоцитна маса при неотговорилите е 27 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузия на тромбоцитна маса при отговорилите е 287 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузионна еритроцитна маса при неотговорилите е 29 дни (медиана). Най-дългият период на независимост от трансфузия на еритроцитна маса при отговорилите е 266 дни (медиана).

Над 50% от отговорилите на лечението, които са били зависими от хемотрансфузия на изходно ниво, имат $>80\%$ намаляване на нуждите от трансфузия както от тромбоцити, така и от еритроцити спрямо изходното ниво.

Предварителните резултати от подкрепящото проучване (Проучване ELT116826), текущо, нерандомизирано, фаза II, отворено проучване с едно рамо при пациенти с рефрактерна ТАА, показва сходни резултати. Данните са ограничени до 21 от планираните 60 пациенти с хематологичен отговор, съобщен при 52% от пациентите на 6-ия месец. Отговор по отношение на много клетъчни линии се съобщава при 45% от пациентите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика

Данните за плазмена концентрация - време на елтромбопаг, получени от 88 пациенти с ИТП в проучванията TRA100773A и TRA100773B, са комбинирани с данни от 111 здрави възрастни участници в популяционен фармакокинетичен (ПК) анализ. Представени са резултатите за плазмените $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} на елтромбопаг за пациентите с ИТП (Таблица 9).

Таблица 9 Средни геометрични стойности (95% доверителен интервал) на фармакокинетичните параметри за плазмена концентрация на елтромбопаг в стационарно състояние при възрастни с ИТП

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

^a $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популяционни ПК *post hoc* резултати.

Данни за плазмената концентрация на елтромбопаг във времето, събрани при 590 пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, са комбинирани с данни от пациенти с HCV, включени във фаза II проучване TPL102357, и от здрави възрастни участници в популяционен фармакокинетичен анализ. Изчислените плазмени нива на C_{max} и $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг за пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията, са представени в Таблица 10 за всяка проучвана доза.

Таблица 10 Средни геометрични стойности (95% CI) на фармакокинетични параметри на елтромбопаг в плазмата в стационарно състояние при пациенти с хронична HCV

Доза на елтромбопаг (веднъж дневно)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5.97, 6.86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7.96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14.26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16.81, 21,91)

Данните са представени като средни геометрични стойности (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популяционни, фармакокинетични, *post-hoc* оценки при най-високата доза в данните за всеки пациент.

Абсорбция и бионаличност

Елтромбопаг се абсорбира с пикова концентрация 2 до 6 часа след перорално приложение. Приложението на елтромбопаг едновременно с антиациди и други продукти, съдържащи поливалентни катиони, като млечни продукти и хранителни добавки с минерали, значително намалява експозицията на елтромбопаг (вж. точка 4.2). В проучване за относителна бионаличност при възрастни елтромбопаг под формата на прах за перорална суспензия води до 22% по-висока плазмена $AUC_{(0-\infty)}$, отколкото формата филмирана таблетка. Абсолютната перорална бионаличност на елтромбопаг след приложение при хора не е установена. Въз основа на уринарната екскреция и метаболитите, които се отделят с фецеса, пероралната резорбция на свързаните с лекарството вещества след приложение на еднократна доза 75 mg разтвор на елтромбопаг е оценена на най-малко 52%.

Разпределение

Елтромбопаг се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (>99,9%), главно с албумин. Елтромбопаг е субстрат за BCRP, но не е субстрат за P-гликопротеина или OATP1B1.

Биотрансформация

Елтромбопаг се метаболизира главно чрез разцепване, окисление и конюгация с глюкуронова киселина, глутатион или цистеин. В проучване при хора с радиоизотопно маркиране, елтромбопаг е съставлявал приблизително 64% от $AUC_{0-\infty}$ на плазмения радиоизотоп. Открити са и второстепенни метаболити, получени в резултат на глюкурониране и окисление. *In vitro* проучвания предполагат, че CYP1A2 и CYP2C8 са отговорни за окислителния метаболизъм на елтромбопаг. Уридин дифосфоглюкуронил трансферазите UGT1A1 и UGT1A3 са отговорни за глюкуронирането, а бактерия в долния гастроинтестинален тракт може да е отговорна за разцепването.

Елиминиране

Резорбираният елтромбопаг се метаболизира екстензивно. Главният път на екскреция на елтромбопаг е чрез фецеса (59%), като 31% от дозата се открива в урината под формата на метаболити. Непроменено изходно съединение (елтромбопаг) не се открива в урината. Непромененият елтромбопаг, екскретиран във фецеса, съставлява приблизително 20% от дозата. Плазменият полуживот на елиминиране на елтромбопаг е приблизително 21-32 часа.

Фармакокинетични взаимодействия

При проучвания при хора с радиоизотопно маркиран елтромбопаг е установено, че глюкуронирането играе незначителна роля в метаболизма на елтромбопаг. Проучвания с човешки чернодробни микросоми са установили, че UGT1A1 и UGT1A3 са ензимите, отговорни за глюкуронирането на елтромбопаг. Елтромбопаг е инхибитор на голям брой UGT ензими *in vitro*. Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи глюкурониране, не се очакват, поради ограниченото участие на отделните UGT ензими в глюкуронирането на елтромбопаг.

Приблизително 21% от приетата доза елтромбопаг може да претърпи оксидативен метаболизъм. Проучвания с човешки чернодробни микросоми са установили, че CYP1A2 и CYP2C8 са ензимите, отговорни за окислението на елтромбопаг. Елтромбопаг не инхибира и не индуцира CYP ензимите според *in vitro* и *in vivo* данни (вж. точка 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг е инхибитор на транспортерите OATP1B1 и BCRP и повишава експозицията на росувастатин (субстрат на OATP1B1 и BCRP) в клинично проучване за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5). В клинични проучвания с елтромбопаг е препоръчано намаляване на дозата на статините с 50%.

Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк (вж. точки 4.2 и 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг не е субстрат на транспортиращия органични аниони полипептид, OATP1B1, но е инхибитор на този транспортер (IC_{50} стойност 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). *In vitro* проучванията също така показват, че елтромбопаг е субстрат и инхибитор на протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP) (IC_{50} стойност 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с бъбречно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг е била с 32% до 36% по-ниска при пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане и с 60% по-ниска при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с бъбречно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на свободния (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и при строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 4.2). Ефикасността и безопасността на елтромбопаг не са установени при пациенти с умерено тежко до тежко бъбречно и чернодробно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с чернодробно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг е била с 41% по-висока при пациентите с леко чернодробно увреждане и с 80% до 93% по-висока при пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с чернодробно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на несвързания (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани.

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на елтромбопаг след многократно приложение е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави възрастни и 714 пациенти с чернодробно увреждане (673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология). От 714-те пациента, 642 са били с леко чернодробно увреждане, 67 са били с умерено тежко чернодробно увреждане и 2 са били с тежко чернодробно увреждане. В сравнение със здрави доброволци, пациентите с леко чернодробно увреждане са били с приблизително 111% (95% CI: 45% до 283%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, а пациентите с умерено тежко чернодробно увреждане са имали приблизително 183% (95% CI: 90% до 459%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг.

Затова елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП и чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥ 5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с HCV, започнете елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

Раса

Влиянието на източноазиатския произход върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (31 източноазиатци) и при 88 пациенти с ИТП (18 източноазиатци). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, източноазиатските пациенти с ИТП са били с приблизително 49% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти, които не са от източноазиатски произход, главно от европейдната раса (вж. точка 4.2).

Влиянието на източно-/югоизточноазиатския етнически произход върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен, фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (145 от Източна Азия и 69 от Югоизточна Азия). Въз основа на оценките от популационния фармакокинетичен анализ, източно-/югоизточноазиатските пациенти са имали приблизително 55% по-високи стойности на плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти от другите раси, които са били предимно от европейдната раса (вж. точка 4.2).

Пол

Влиянието на пола върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (14 жени) и при 88 пациенти с ИТП (57 жени). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, пациентите жени с ИТП са били с приблизително 23% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациентите мъже, без корекция спрямо разликите в теглото.

Влиянието на пола върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (260 жени). Според оценка на модела, при жените с HCV, плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с мъжете.

Възраст

Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави лица, 673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология, на възраст от 19 до 74 години. Няма фармакокинетични данни за приложение на елтромбопаг при пациенти на възраст ≥ 75 години. Според оценка на модела, при пациентите в старческа възраст (≥ 65 години), плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)

Фармакокинетиката на елтромбопаг е оценена при 168 педиатрични пациенти с ИТП, приложен веднъж дневно в две проучвания TRA108062/PETIT и TRA115450/PETIT-2. Привидният плазмен клирънс на елтромбопаг след перорално приложение (CL/F) се повишава при повишаване на телесното тегло. Влиянието на расата и пола върху изчисления плазмен CL/F на елтромбопаг е в съответствие между педиатричните и възрастните пациенти. При източно-/югоизточноазиатските педиатрични пациенти с ИТП се наблюдават с приблизително 43% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо тези, които не са от азиатски произход. Педиатричните пациенти с ИТП от женски пол имат с приблизително 25% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо пациентите от мъжки пол.

Фармакокинетичните характеристики на елтромбопаг при педиатрични пациенти с ИТП са показани в Таблица 11.

Таблица 11 Средни геометрични (95% CI) на плазмените фармакокинетични показатели на елтромбопаг в стационарно състояние при педиатрични пациенти с ИТП (при схема на прилагане 50 mg веднъж дневно)

Възраст	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)
12 до 17 години (n= 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 до 11 години (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 до 5 години (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Данните са представени като средни геометрични (95% CI). AUC_(0-τ) и C_{max} са базирани на популационни фармакокинетични *post hoc* изчисления

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане

Елтромбопаг не стимулира продукцията на тромбоцити при мишки, плъхове и кучета, поради уникалната специфичност на TPO рецептора. Поради тази причина данните от тези животни не са абсолютно точен модел на потенциалните нежелани реакции, свързани с фармакологията на елтромбопаг при хора, включително и проучванията по отношение на репродукцията и за канцерогенност.

Катаракта, свързана с лечението, е установена при гризачи и е била дозо- и време-зависима. При ≥6 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 6 седмици и при плъхове след 28 седмици на прилагане. При ≥4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 13 седмици и при плъхове след 39 седмици на прилагане. При дози, които не се понасят от млади плъхове, преди да бъдат отбити, приложени от 4 до 32 ден (равняващи се приблизително на тези при 2-годишно дете в края на периода на приложение), помътняване на окото се наблюдава (не е провеждано хистологично изследване) при 9 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg/ден, основана на AUC. Не е наблюдавана катаракта при млади плъхове, получаващи поносими дози, превишаващи 5 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП, основана на AUC. Катаракта не е наблюдавана при възрастни кучета след 52 седмици на прилагане при 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Бъбречна тубулна токсичност е наблюдавана в проучвания с продължителност до 14 дни при мишки и плъхове при експозиции, които като цяло са свързани със заболяемост и смъртност. Тубулна токсичност е наблюдавана и в 2-годишно проучване за канцерогенност при перорално приложение при мишки в дози от 25, 75 и 150 mg/kg/дневно. Ефектите са били по-малко тежки при по-ниски дози и са се характеризирали със спектър от регенеративни промени. Експозицията при най-ниската доза е била 1,2 или 0,8 пъти клиничната експозиция при хора, основана на AUC, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 0,6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC. Бъбречни ефекти не са наблюдавани при плъхове след 28 седмици или при кучета след 52 седмици при експозиции 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Хепатоцитна дегенерация и/или некроза, често придружена с повишени стойности на чернодробните ензими в серума, е била наблюдавана при мишки, плъхове и кучета в дози, които са били свързани със заболяемост и смъртност или с недобра поносимост. Не са наблюдавани чернодробни ефекти след хронично приложение при плъхове (28 седмици) и при кучета (52 седмици) при 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

При дози с недобра поносимост при плъхове и кучета (>10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и >4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) в краткосрочни проучвания, са наблюдавани намаляване на броя на ретикулоцитите и регенеративна костно-мозъчна еритроидна хиперплазия (само при плъхове). Не са наблюдавани значими ефекти върху еритроцитите или броя на ретикулоцитите при приложение до 28 седмици при плъхове, 52 седмици при кучета и 2 години при мишки или плъхове при максималните поносими дози, които са били 2 до 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и ≤ 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Ендостална хиперостоза е наблюдавана в 28-седмично токсикологично проучване при плъхове в токсична доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти или 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Не са наблюдавани костни промени при мишки и плъхове след доживотна експозиция (2 години) при 4 пъти или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Канцерогенност и мутагенност

Елтромбопаг не е канцерогенен при мишки в дози до 75 mg/kg/дневно или при плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно (експозиции до 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Елтромбопаг не е бил мутагенен или кластогенен при бактериален мутационен анализ или в две *in vivo* изследвания при плъхове (синтеза на ДНК в микронуклеуса и извън s-фазата на клетъчния цикъл, 10 или 8 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 7 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на C_{max}). В *in vitro* тест за лимфом при мишки, елтромбопаг е бил гранично позитивен (<3-пъти повишаване на мутационната честота). Тези *in vitro* и *in vivo* находки показват, че елтромбопаг не представлява генотоксичен риск за хора.

Репродуктивна токсичност

Елтромбопаг не е повлиял фертилитета, ранното развитие на ембриона и ембриофеталното развитие при женски плъхове в дози до 20 mg/kg/дневно (2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или юноши (на възраст 12-17 години) пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Също така, не е наблюдаван ефект върху ембриофеталното развитие при зайци в дози до 150 mg/kg/дневно, най-високата изследвана доза (0,3 до 0,5 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Въпреки това, при токсична за майката доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) при плъхове, лечението с елтромбопаг е било свързано с ембрионален леталитет (повишена пре- и постимплантационна загуба), намалено телесно тегло на фетуса и намалено тегло на бременната матка в проучване на женския фертилитет, както и с ниска честота на цервикални ребра и намалено телесно тегло на фетуса в проучване на ембриофеталното развитие. Елтромбопаг трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваните ползи оправдават потенциалните рискове за плода (вж. точка 4.6). Елтромбопаг не е засегнал фертилитета при мъжки плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно, най-висока изследвана доза (3 пъти клиничната експозиция при хора при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността, раждането и кърменето при F₀ женски плъхове при дози, които не са токсични за майката (10 и 20 mg/kg/дневно), не са наблюдавани ефекти върху растежа, развитието, невроповеденческата и репродуктивната функция на потомството (F₁). Елтромбопаг е открит в плазмата на всички F₁ малки за целия 22-часов период на вземане на проби след приложение на лекарствения продукт на F₀ майки, което предполага, че експозицията на малките на елтромбопаг най-вероятно е настъпвала в резултат на кърменето.

Фототоксичност

In vitro проучвания с елтромбопаг показват потенциален риск от фототоксичност, обаче при гризачи не е имало данни за кожна фототоксичност (10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 5 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) или очна фототоксичност (≥ 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Освен това при клинично фармакологично проучване с 36 участници, не са намерени данни, че фоточувствителността се повишава след приложение на 75 mg елтромбопаг. Това е измерено чрез индекс на забавена фототоксичност. Въпреки това не може да се изключи потенциален риск от фотоалергия, тъй като не може да се проведе конкретно предклинично проучване.

Проучвания при ювенилни животни

При приложение на дози над поносимите при плъхове преди отбиване, се наблюдава помътняване на окото. При приложение на поносими дози, не се наблюдава помътняване на окото (вж. по-горе точка „Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане“). В заключение, като се вземат предвид границите на експозиция въз основа на AUC, не може да се изключи риск за развитие на катаракта, свързана с приема на елтромбопаг при педиатрични пациенти. Липсват находки при младите плъхове, които да предполагат наличието на по-голям риск от токсичност при лечение с елтромбопаг на педиатричните пациенти спрямо възрастни пациенти с ИТП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол (E421)
Сукралоза
Ксантанова гума

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

След приготвяне лекарственият продукт трябва да се приложи незабавно, но може да се съхранява в продължение на максимум 30 минути.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение след реконструиране на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Термозапечатани сашета от ламинирано фолио. Материалът на ламината се състои от полиестер (PET)/ориентиран полиамид (OPA)/9 µm алуминиево фолио (Al)/термозапечатващ се слой от полиетилен с ниска плътност (LDPE). Материалът, който влиза в контакт с продукта, е термозапечатващият се слой от полиетилен с ниска плътност. Сашетата са опаковани в комплект с 40 ml HDPE бутилка за смесване и 30 дозиращи спринцовки за перорални форми за еднократна употреба (полипропилен/силиконова гума) от 20 ml, градуирани през 1 ml. В допълнение се предоставя капачка на винт (етилен винилов ацетат/LDPE) с възможност за свързване със спринцовка.

Опаковка от 30 сашета.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Инструкции за употреба

Избягвайте директен контакт с лекарството. Измийте незабавно експонираните области със сапун и вода.

Подготовка и прилагане на праха за перорална суспензия:

- Приложете пероралната суспензия незабавно, след като сте я приготвили. Изхвърлете суспензията, ако не е приложена в рамките на 30 минути след приготвянето.
- Пригответе суспензията само с вода.
- Добавете 20 ml вода и съдържанието на предписания брой сашета (в зависимост от препоръчителната доза) в предоставената бутилка за смесване и смесете внимателно.
- Дайте цялото съдържание на бутилката на пациента, като използвате една от предоставените спринцовки за перорални форми.
- **ВАЖНО:** Тъй като част от лекарството ще остане в бутилката за смесване, направете следващите стъпки.
- Добавете 10 ml вода в бутилката за смесване и разклатете внимателно.
- Дайте цялото съдържание на бутилката на пациента, като използвате същата спринцовка за перорални форми.

Почистване на пособията за смесване:

- Изхвърлете използваната спринцовка за перорални форми.
- Изплакнете бутилката за смесване и капака под течаща вода. (По бутилката за смесване може да се образуват петна от лекарството. Това е нормално.)
- Оставете всички пособия да изсъхнат на въздуха.
- Измийте ръцете си със сапун и вода.

Не използвайте повторно дозиращата спринцовка за перорални форми. За приготвянето на всяка доза Revolade за перорална суспензия трябва да се използва нова дозираща спринцовка за перорални форми за еднократна употреба.

За повече информация относно приготвянето и прилагането на суспензията вижте „Инструкциите за употреба“ в листовката.

Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/013

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 15 януари 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg и 75 mg филмирани таблетки:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 ОПАКОВКИ по 28) ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 12,5 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

Групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки от по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/010 (14 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/011 (28 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/012 84 филмирани таблетки (3 опаковки от по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 12,5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групови опаковки от 84 (3 опаковки по 28 филмирани таблетки) – без Blue Box – 12,5 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 12,5 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 12,5 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 25 mg – 14, 28, 84 (3 ОПАКОВКИ по 28) ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

Групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки от по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/001 (14 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/002 (28 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/003 84 филмирани таблетки (3 опаковки от по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групови опаковки от 84 (3 опаковки по 28 филмирани таблетки) – без Blue Box – 25 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 25 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 50 mg – 14, 28, 84 (3 ОПАКОВКИ по 28) ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 50 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 50 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

Групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки от по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/004 (14 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/005 (28 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/006 84 филмирани таблетки (3 опаковки от по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 50 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групови опаковки от 84 (3 опаковки по 28 филмирани таблетки) – без Blue Box – 50 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 50 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 50 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 50 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 50 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА НА 75 mg – 14, 28, 84 (3 ОПАКОВКИ по 28) ТАБЛЕТКИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 75 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 75 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

14 филмирани таблетки

28 филмирани таблетки

Групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки от по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/007 (14 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/008 (28 филмирани таблетки)
EU/1/10/612/009 84 филмирани таблетки (3 опаковки от по 28)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 75 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Групови опаковки от 84 (3 опаковки по 28 филмирани таблетки) – без Blue Box – 75 mg филмирани таблетки

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 75 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 75 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки. Част от групова опаковка, не може да се продава поотделно.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката. Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 75 mg

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 75 mg филмирани таблетки

елтромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на 25 mg прах за перорална суспензия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 сашета и 1 бутилка за смесване + 30 спринцовки за перорални форми за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва в рамките на 30 минути след приготвяне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/013 (30 сашета прах за перорална суспензия)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 25 mg сашета

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА МЕЖДИННАТА ОПАКОВКА

Картонена опаковка на 25 mg прах за перорална суспензия – без Blue Box – 30 сашета

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия

елтромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяко саше съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 сашета.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Да се използва в рамките на 30 минути след приготвяне.

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/612/013

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

revolade 25 mg сашета

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

САШЕ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия

елтромбопаг

Перорално приложение

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки
Revolade 25 mg филмирани таблетки
Revolade 50 mg филмирани таблетки
Revolade 75 mg филмирани таблетки
елтромбопаг (eltrombopag)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Revolade и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revolade
3. Как да приемате Revolade
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Revolade
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Revolade и за какво се използва

Revolade съдържа елтромбопаг, който принадлежи към група лекарства, наречени агонисти на тромбопоетиновите рецептори. Той се използва за повишаване на броя на тромбоцитите във Вашата кръв. Тромбоцитите са кръвни клетки, които помагат да се намали или да се предотврати кървенето.

- Revolade се използва за лечение на нарушение на кръвосъсирването, наречено имунна (първична) тромбоцитопения (ИТП) при пациенти на възраст 1 година и по-големи, които по-рано са били лекувани с други лекарства (кортикостероиди или имуноглобулини), и тези лекарства не са действали.

ИТП се причинява от нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения). Хората с ИТП имат повишен риск от кървене. Симптомите, които пациентите с ИТП могат да забележат, включват петехии (плоски, кръгли червени петна под кожата с размер на глава на карфица), насинявания, кървене от носа, кървящи венци и невъзможност за контролиране на кървенето при порязване или нараняване.

- Revolade може също да се използва и за лечение на нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения) при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), които са имали проблеми, свързани с нежелани реакции, докато са били на интерферон-базирана терапия. Много хора с хепатит С имат нисък брой на тромбоцитите, не само в резултат на заболяването, но и поради някои противовирусни лекарства, които се използват за лечение на заболяването. Приемът на Revolade може да направи по-лесно за Вас завършването на пълния курс на лечение с противовирусни лекарства (пегилиран интерферон и рибавирин).

- Revolade може също така да се използва за лечение на възрастни пациенти с понижен брой на кръвните клетки вследствие на тежка апластична анемия (ТАА). ТАА е заболяване, при което костният мозък е увреден, което води до недостатъчно количество на червени кръвни клетки (анемия), бели кръвни клетки (левкопения) и тромбоцити (тромбоцитопения).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revolade

Не приемайте Revolade

- ако сте алергични към елтромбопаг или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б, в раздел „*Какво съдържа Revolade*”).
→ Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Revolade:

- ако имате **чернодробни проблеми**. Хората с нисък брой на тромбоцитите, както и напреднало хронично (продължително) чернодробно заболяване са с по-висок риск от възникване на нежелани реакции, включително животозастрашаващо увреждане на черния дроб и образуване на кръвни съсиреци. Ако лекарят Ви прецени, че ползите от приема на Revolade превишават рисковете, ще бъдете проследявани внимателно по време на лечението.
- ако сте изложени на риск от образуване на **кръвни съсиреци** във вените или артериите или ако знаете, че образуването на кръвни съсиреци е често във Вашето семейство.
Може да сте изложени на **повишен риск от образуване на кръвни съсиреци**:
 - с напредване на възрастта
 - ако е трябвало да останете на легло за дълго време
 - ако имате рак
 - ако приемате контрацептиви или сте на хормонозаместителна терапия
 - ако наскоро сте претърпели хирургична операция или сте имали физическо нараняване
 - ако сте с наднормено тегло (затлъстяване)
 - ако сте пушач
 - ако имате напреднало хронично чернодробно заболяване
 → Ако някое от изброените се отнася до Вас, **уведомете Вашия лекар** преди да започнете лечение. Не трябва да приемате Revolade, освен ако Вашият лекар не прецени, че очакваните ползи надхвърлят риска от образуване на кръвни съсиреци.
- ако имате **катаракта** (перде на окото)
- ако имате друго **заболяване на кръвта**, като миелодиспластичен синдром (МДС). Преди да започнете да приемате Revolade, Вашият лекар ще направи изследвания, за да провери дали имате това заболяване на кръвта. Ако имате МДС и приемате Revolade, миелодиспластичният синдром може да се влоши.
→ Уведомете Вашия лекар, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.

Очен преглед

Вашият лекар ще Ви препоръча да се изследвате за катаракта. Ако не ходите на редовни очни прегледи, Вашият лекар трябва да организира редовно изследване. Може да Ви изследват и за кървене във или около ретината (светлочувствителния слой клетки в задната част на окото).

Ще имате нужда от редовни изследвания

Преди да започнете да приемате Revolade Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери кръвните Ви клетки, включително и тромбоцитите. Тези изследвания ще се повтарят периодично, докато приемате лекарството.

Кръвни изследвания за чернодробната функция

Revolade може да доведе до резултати от кръвни изследвания, показващи чернодробно увреждане - повишаване на някои чернодробни ензими, особено на билирубина и аланин/аспартат трансминазите. Някои чернодробни проблеми могат да се влошат, ако приемате интерферон-базирана терапия, заедно с Revolade за лечение на нисък брой тромбоцити, поради хепатит С.

Преди да започнете да приемате Revolade и периодично, докато го приемате, ще Ви бъдат правени кръвни изследвания, за да се проверява чернодробната Ви функция. Може да се наложи да спрете приема на Revolade, ако количеството на тези вещества се повиши твърде много, или ако имате други признаци на чернодробно увреждане.

➔ **Прочетете информацията „Чернодробни проблеми“ в точка 4 на тази листовка.**

Кръвни изследвания за брой на тромбоцитите

Ако спрете да приемате Revolade, е вероятно до няколко дни броят на тромбоцитите отново да намалее. Броят на тромбоцитите ще бъде проследяван и Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящите предпазни мерки.

Много високият брой на тромбоцитите в кръвта, може да повиши риска от съсирване на кръвта. Обаче съсирване на кръвта може да настъпи и при нормален или дори нисък брой на тромбоцитите. Вашият лекар ще коригира дозата на Revolade, за да е сигурно, че броят на тромбоцитите Ви няма да стане твърде висок.



Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате някой от следните признаци на кръвен съсирек:

- **подуване, болка или чувствителност в единия крак**
- **внезапен задух, особено заедно с остра болка в гърдите или учестено дишане**
- **коремна (стомашна) болка, подуване в коремната област, кръв в изпражненията**

Изследвания на костния мозък

При хора, които имат проблеми с костния мозък, лекарства като Revolade може да влошат проблемите. Признаците на промени на костния мозък могат да се проявят като отклонения в резултатите от Вашите кръвни изследвания. Вашият лекар може да направи и изследвания, за да провери директно състоянието на костния Ви мозък по време на лечение с Revolade.

Изследвания за кървене от храносмилателната система

След спиране на приема на Revolade ще бъдете проследявани за признаци или симптоми на кървене от стомаха или червата, ако приемате интерферон-базирана противовирусна терапия, заедно с Revolade.

Проследяване на сърцето

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да проследява функцията на сърцето Ви по време на лечение с Revolade и да направи електрокардиограма (ЕКГ).

Старческа възраст (на 65 години и повече)

Има ограничени данни от употребата на Revolade при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни. Необходимо е повишено внимание при употребата на Revolade, ако сте на възраст 65 години или повече.

Деца и юноши

Revolade не се препоръчва при деца на възраст под 1 година с ИТП. Също така не се препоръчва при хора на възраст под 18 години с нисък брой на тромбоцитите поради хепатит С или тежка апластична анемия.

Други лекарства и Revolade

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Включително лекарства, които се получават без рецепта и витамини.

Някои ежедневно приемани лекарства взаимодействат с Revolade – включително лекарства със и без рецепта и хранителни добавки с минерали. Такива са:

- антиацидни лекарства за лечение на **лошо храносмилане, киселини или стомашна язва** (вижте също „*Кога да го приемате*“ в точка 3)
 - лекарства, наречени статини, за **намаляване на холестерола**
 - някои лекарства за лечение на **НIV инфекция**, като лопинавир и/или ритонавир
 - циклоспорин, използва се при **трансплантации или имунни заболявания**
 - минерали като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк, които могат да се открият в **хранителните добавки с витамини и минерали** (вижте също „*Кога да го приемате*“ в точка 3)
 - лекарства като метотрексат и топотекан, за лечение на **рак**
- ➔ **Уведомете Вашия лекар**, ако приемате някое от тези лекарства. Някои от тях не трябва да се приемат с Revolade, или може да се наложи коригиране на дозата или промяна на времето, по което ги приемате. Вашият лекар ще прегледа лекарствата, които приемате и ще Ви предложи подходяща алтернатива при необходимост.

Ако приемате също и лекарства за предпазване от образуване на кръвни съсиреци, съществува по-голям риск от кървене. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Ако приемате **кортикостероиди, даназол, и/или азатиоприн**, може да се наложи да приемате по-ниска доза или да спрете да ги приемате, докато сте на лечение с Revolade.

Revolade с храна и напитки

Не приемайте Revolade с млечни продукти или напитки, тъй като калцият в млечните продукти повлиява абсорбцията на лекарството. За повече информация, вижте точка 3 „*Кога да го приемате*“.

Бременност и кърмене

Не приемайте Revolade, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви го препоръча специално. Ефектът на Revolade по време на бременност не е известен.

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна**, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- **Използвайте сигурен метод на контрацепция**, докато приемате Revolade, за да се предпазите от забременяване.
- **Ако забременеете по време на лечението с Revolade**, уведомете Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато приемате Revolade. Не е известно дали Revolade преминава в кърмата.

➔ **Ако кърмите или планирате да кърмите**, уведомете Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Revolade може да причини замаяване и да има други нежелани реакции, които да понижат вниманието Ви.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

Revolade съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3 Как да приемате Revolade

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Не променяйте дозата или схемата на прием на Revolade, освен ако Вашият лекар или фармацевт не Ви посъветват да го направите. Докато приемате Revolade, ще бъдете под наблюдението на лекар специалист, с опит в лечението на Вашето заболяване.

Колко да приемате

При ИТП

Възрастни и деца (от 6 до 17 години) - обичайната начална доза при ИТП е **една таблетка** Revolade от **50 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход може да се наложи да започнете с **по-ниска доза 25 mg**.

Деца (от 1 до 5 години) – обичайната начална доза при ИТП е **една таблетка** Revolade от **25 mg** веднъж дневно.

При хепатит С

Възрастни - обичайната начална доза при хепатит С е **една таблетка** Revolade от **25 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход ще започнете със **същата доза от 25 mg**.

При ТАА

Възрастни – обичайната начална доза при ТАА е **една таблетка** Revolade от **50 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход може да се наложи да започнете с **по-ниска доза 25 mg**.

Може да са необходими 1 до 2 седмици, докато Revolade започне да действа. Според повлияването Ви от Revolade, лекарят може да препоръча промяна в дневната доза.

Как да приемате таблетките

Поглъщайте таблетката цяла с малко вода.

Кога да го приемате

Уверете се, че –

- **4 часа преди** приема на Revolade
- и **2 часа след** приема на Revolade

не сте консумирали някое от изброените:

- **млечни продукти**, като сирене, масло, кисело мляко или сладолед
- **мляко или млечни шейкове**, напитки, съдържащи прясно мляко, кисело мляко или сметана
- **антиациди**, вид лекарства за нарушено **храносмилане и киселини**
- някои **хранителни добавки с минерали и витамини**, включващи желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк

Ако приемете изброените продукти с лекарството, то няма да се резорбира правилно от Вашия организъм.



За повече съвети относно подходящи храни и напитки, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Revolade

Незабавно се свържете с лекар или фармацевт. Ако е възможно, покажете им опаковката или тази листовка.

Ще Ви проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно ще Ви се приложи подходящо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Revolade

Вземете следващата доза в обичайното време. Не приемайте повече от една доза Revolade в един ден.

Ако сте спрели приема на Revolade

Не спирайте приема на Revolade без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако Вашият лекар Ви посъветва да спрете лечението, броят на тромбоцитите Ви ще се изследва всяка седмица за период от четири седмици. Вижте също „*Кървене или получаване на синини след като спрете лечението*“ в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Симптоми, които изискват внимание: обърнете се към лекар

Хората, които приемат Revolade за ИТП или за нисък брой на тромбоцитите, поради хепатит С, могат да развият признаци на потенциално сериозни нежелани реакции. **Важно е да кажете на лекар, ако развиете тези симптоми.**

По-висок риск от образуване на кръвни съсиреци

Някои хора могат да имат по-висок риск от образуване на кръвни съсиреци и лекарства като Revolade могат да влошат този проблем. Внезапното запушване на кръвоносен съд от кръвен съсирек е нечеста нежелана реакция и може да засегне до 1 на 100 човека.



Потърсете незабавно медицинска помощ, ако развиете признаци и симптоми на наличие на кръвен съсирек, като:

- **подуване, болка, затопляне, зачервяване** или чувствителност в **единия крак**
- **внезапен задух**, особено заедно с остра болка в гърдите или учестено дишане
- коремна (стомашна) болка, подуване в коремната област, кръв в изпражненията.

Чернодробни проблеми

Revolade може да причини промени, които се установяват в кръвните изследвания и могат да са признаци на чернодробно увреждане. Чернодробните проблеми (повишаване на чернодробните ензими в кръвта) са чести и могат да засегнат до 1 на 10 човека. Другите чернодробни проблеми са нечести и могат да засегнат до 1 на 100 човека.

Ако имате някой от изброените по-долу признаци на чернодробни проблеми:

- **пожълтяване** на кожата или на бялата част на очите (жълтеница)
- **необичайно тъмна урина**

➔ **информирайте незабавно Вашия лекар.**

Кървене или получаване на синини след като спрете лечението

В рамките на две седмици след спиране на приема на Revolade, броят на тромбоцитите в кръвта обикновено пада до стойностите от преди започване на приема на Revolade. По-ниският брой на тромбоцитите може да повиши риска от кървене или получаване на синини. Вашият лекар ще проверява броя на тромбоцитите за период от най-малко 4 седмици, след като спрете да приемате Revolade.

➔ **Информирайте Вашия лекар**, ако имате някакво кървене или синини, след спиране на Revolade.

Някои хора може да имат **кървене от храносмилателната система** след спиране на пегинтерферон, рибавирин и Revolade. Симптомите включват:

- катранено черни изпражнения (изпражнения с променен цвят са нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 човека)
- кръв в изпражненията
- повръщане на кръв или повръщане на материя, която прилича на утайка от кафе

➔ **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някой от тези симптоми.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при възрастни пациенти с ИТП:

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- простуда;
- гадене;
- диария;
- кашлица;
- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища (инфекция на горни дихателни пътища);
- болка в гърба.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- повишени чернодробни ензими (аланин аминотрансфераза (ALT)).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** души:

- мускулна болка, мускулни спазми, мускулна слабост;
- болка в костите;
- тежък менструален цикъл;
- зачервено гърло и дискомфорт при преглъщане;
- проблеми с очите, включително отклонения в тестовете за изследване на очите, сухо око, болка в окото и замъглено зрение;
- повръщане;
- грип (инфлуенца);
- херпес;
- пневмония;
- раздразнение и възпаление (оток) на синусите;
- възпаление (оток) и инфекция на сливиците;
- инфекция на белия дроб, синусите, носа и гърлото;
- възпаление на венците;
- загуба на апетит;
- мравучкане, изтръпване или скованост, наричани често „боцкащи иглички“
- понижена чувствителност на кожата;
- сънливост;
- болка в ухото;
- болка, оток и болезненост в единия крак (обикновено в подбедрицата) със затоплена кожа в засегнатата област (признаци на наличие на съсирек в дълбоката вена);
- локализиран оток, изпълнен с кръв от нарушен кръвоносен съд (хематом);
- горещи вълни;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата, възпаление в областта на устата, чувствителен език, кървящи венци, афти в устата;
- хрема;
- зъбобол;
- коремна болка;
- нарушена чернодробна функция;
- кожни промени, включително прекомерно потене, сърбящ надигнат обрив, червени петна, промяна във вида на кожата;
- косопад;
- пенеста урина или мехурчета в урината (признаци на наличие на белтък в урината);
- висока температура, горещи вълни;
- гръдна болка;
- усещане за слабост;
- нарушения на съня, депресия;

- мигрена;
- намалено зрение;
- световъртеж (вертиго);
- газове.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия);
- понижен брой на тромбоцитите (тромбоцитопения);
- понижен брой на белите кръвни клетки;
- понижение на хемоглобина;
- повишен брой на еозинофилите;
- повишен брой на белите кръвни клетки (левкоцитоза);
- повишени нива на пикочна киселина;
- понижени нива на калий;
- повишени нива на креатинин;
- повишени нива на алкална фосфатаза;
- повишени чернодробни ензими (аспартат аминотрансфераза (AST));
- повишен билирубин в кръвта (вещество, което се произвежда от черния дроб);
- повишени нива на някои протеини.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** души:

- алергична реакция;
- прекъсване на притока на кръв към част от сърцето;
- внезапен задух, особено когато е придружен с остра болка в гърдите и/или учестено дишане, което може да е признак за наличие на кръвен съсирек в белите дробове (вижте **„По-висок риск от образуване на кръвни съсиреци“** по-горе в точка 4);
- загуба на функцията на част от белия дроб, причинена от запушване на белодробна артерия;
- вероятна болка, подуване и/или зачервяване около вена, което може да бъде признак за кръвен съсирек във вената;
- пожълтяване на кожата и/или коремна болка, което може да бъде признак за запушване в жлъчните пътища, лезия на черния дроб, чернодробно увреждане поради възпаление (вижте **„Чернодробни проблеми“** по-горе в точка 4);
- чернодробно увреждане поради прием на лекарства;
- учестен сърдечен ритъм, неправилен сърдечен ритъм, синкаво оцветяване на кожата, нарушения на сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала), което може да бъде признак на нарушение, свързано със сърцето и кръвоносните съдове;
- кръвен съсирек;
- зачервяване на лицето;
- болезнени подути стави, което се причинява от пикочна киселина (подагра);
- липса на интерес, промени в настроението, плач, който е трудно да се спре или възниква неочаквано;
- нарушения в равновесието, говора и неврологичната функция, тремор;
- болезнени или необичайни кожни усещания;
- парализа на едната страна на тялото;
- мигрена с аура;
- увреждане на нерв;
- разширяване или подуване на кръвоносни съдове, което причинява главоболие;
- проблеми с очите, включително повишено слъзообразуване, помътняване на лещата на окото (катаракта), кръвоизлив в ретината, сухота в очите;
- проблеми с носа, гърлото и синусите, проблеми с дишането по време на сън;
- мехури/афти в устата и гърлото;
- загуба на апетит;

- храносмилателни проблеми, включително усилена перисталтика, хранително отравяне, кръв в изхожданията, повръщане на кръв;
- кръвене от ректума, промяна в цвета на изхожданията, балониране на корема, запек;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата или възпаление на устата, болезнен език, кървящи венци, дискомфорт в устата;
- слънчево изгаряне;
- горещи вълни, усещане за тревожност;
- зачервяване или оток около рана;
- кръвене около катетър (ако има) в кожата;
- усещане за чуждо тяло;
- проблеми с бъбреците, включително възпаление на бъбреците, прекомерно уриниране през нощта, бъбречна недостатъчност, бели кръвни клетки в урината;
- студена пот;
- общо неразположение;
- инфекция на кожата;
- кожни промени, включително обезцветяване на кожата, лющене, зачервяване, сърбеж и обилно потене;
- мускулна слабост;
- рак на ректума и дебелото черво.

Нечести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- промени във формата на червените кръвни клетки;
- наличие на развиващи се бели кръвни клетки, което може да е показателно за някои заболявания;
- повишен брой на тромбоцитите;
- понижени нива на калция;
- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия) поради прекомерно разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия);
- повишен брой на миелоцитите;
- повишен брой на пръчкоядрените неутрофили;
- повишени нива на уреята в кръвта;
- повишени нива на белтък в урината;
- повишени нива на албумина в кръвта;
- повишени нива на общия белтък;
- понижени нива на албумина в кръвта;
- повишено рН на урината;
- повишени нива на хемоглобина.

Следващите допълнителни нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при деца (на възраст от 1 до 17 години) с ИТП:

Ако тези нежелани реакции станат сериозни, моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** деца:

- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища, простуда (инфекция на горни дихателни пътища);
- диария;
- коремна болка;
- кашлица;
- висока температура;
- гадене.

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** деца:

- проблеми със съня (безсъние);
- зъбобол;
- болка в носа и гърлото;
- сърбеж, хрема или запушен нос;
- зачервено гърло, хрема, запушен нос и кихане;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата или възпаление на устата, чувствителен език, кървящи венци, афти в устата.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade в комбинация с пегинтерферон и рибавирин при пациенти с хепатит HCV:

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- главоболие;
- загуба на апетит;
- кашлица;
- гадене, диария;
- мускулна болка, мускулна слабост;
- сърбеж;
- умора;
- температура;
- необичаен косопад;
- усещане за слабост;
- грипоподобно заболяване;
- подуване на ръцете или краката;
- втрисане.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до **1 на 10** души:

- инфекция на пикочната система;
- възпаление на носните проходи, гърлото и устата, грипopodobни симптоми, сухота в устата или възпаление на устата, зъбобол;
- загуба на тегло;
- нарушения на съня, необичайна сънливост, депресия, тревожност;
- замаяност, проблеми с вниманието и паметта, промени в настроението;
- понижена мозъчна функция поради чернодробно увреждане;
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката;
- висока температура, главоболие;
- проблеми с очите, включително помътняване на лещата на окото (катаракта), сухо око, малки жълтеникави отлагания в ретината, пожълтяване на бялото на очите;
- кръвоизлив в ретината;
- световъртеж (вертиго)
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм (сърцебиене), задух;
- кашлица с храчки, хрема, грипподобно заболяване (грип), херпес, зачервено гърло и дискомфорт при преглъщане;
- храносмилателни проблеми, включително повръщане, стомашна болка, лошо храносмилане, запек, подут стомах, нарушен вкус, хемороиди, болка в стомаха/дискомфорт, подути кръвоносни съдове и кървене в хранопровода (езофагус);
- зъбобол;
- чернодробни проблеми, включително тумор в черния дроб, пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), чернодробно увреждане поради прием на лекарства (вижте „**Чернодробни проблеми**“ по-горе в точка 4);
- кожни промени, включително обрив, суха кожа, екзема, зачервяване на кожата, сърбеж, прекомерно изпотяване, необичайни кожни израстъци, косопад;
- ставна болка, болка в гърба, болка в костите, болка в крайниците (ръце, крака, длани или стъпала), мускулни спазми;
- раздразнителност, общо неразположение, кожни реакции като зачервяване или подуване и болка на мястото на инжектиране, гърдна болка и дискомфорт, натрупване на течност в тялото или крайниците, причиняващо подуване;
- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища, простуда (инфекция на горни дихателни пътища), възпаление на лигавицата, покриваща бронхите;
- депресия, тревожност, нарушения на съня, нервност.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- повишена кръвна захар (глюкоза);
- понижен брой на белите кръвни клетки;
- понижен брой на неутрофилите;
- понижени нива на албумин в кръвта;
- понижени нива на хемоглобина;
- повишени нива на билирубин в кръвта (вещество, произвеждано от черния дроб);
- промени в ензимите, които контролират съсирването на кръвта.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** души:

- болка при уриниране;
- нарушения на сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала);
- стомашна инфекция (гастроентерит), зачервено гърло;
- мехури/афти в устата, възпаление на стомаха;
- кожни промени, включително промяна в цвета, лющене, зачервяване, сърбеж, лезия и нощни изпотявания;
- кръвни съсиреци във вена на черния дроб (възможно чернодробно увреждане и/или увреждане на храносмилателната система);
- необичайно кръвосъсирване в малки кръвоносни съдове с бъбречно увреждане;
- обрив, посиняване на мястото на инжектиране, гръден дискомфорт;
- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия) поради прекомерно разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия);
- обърканост, възбуда;
- чернодробна недостатъчност.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при пациенти с тежка апластична анемия (ТАА):

Ако тези нежелани реакции станат сериозни, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души.

- кашлица;
- главоболие;
- болка в устата и гърлото;
- диария;
- усещане за гадене (гадене);
- ставна болка (артралгия);
- болка в крайниците (ръцете, краката, дланите и ходилата);
- замаяност;
- усещане за силна умора;
- висока температура;
- втрисане;
- сърбеж в очите;
- мехури в устата;
- кървене на венците;
- коремна болка;
- мускулни спазми.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания

- патологични промени в клетките в костния мозък;
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза (AST)).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до **1 на 10** души.

- тревожност;
- депресия;
- усещане за студ;
- общо неразположение;
- проблеми с очите, включително зрителни проблеми, замъглено зрение, помътняване на лещата на окото (катаракта), петна или отлагания в окото (мътнини в стъкловидното тяло), сухо око, сърбящо око, пожълтяване на бялото на очите или кожата;
- кръвене от носа;
- проблеми на храносмилателната система, включително затруднено преглъщане, болка в устата, подут език, повръщане, загуба на апетита, коремна болка/дискомфорт, подуване на корема, метеоризъм/газове, запек, нарушение на чревната моторика, което може да причини запек, подуване, диария и/или горепосочените симптоми, промяна в цвета на изпражненията;
- припадане;
- кожни проблеми, включително малки червени или виолетови петна, причинени от кръвене в кожата (петехии), обрив, сърбеж, копривна треска, кожна лезия;
- болка в гърба;
- мускулна болка;
- болка в костите;
- слабост (астения);
- оток на долните крайници поради натрупване на течност;
- необичаен цвят на урината;
- прекъсване на кръвоснабдяването на далака (инфаркт на далака);
- хрема.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания

- повишаване на ензими поради разрушаване мускулите (креатинфосфокиназа);
- натрупване на желязо в тялото (свръхнатрупване на желязо)
- понижаване на кръвната захар (хипогликемия)
- повишени нива на билирубин в кръвта (вещество, което се образува от черния дроб);
- понижен брой на белите кръвни клетки.

Нежелани реакции с неизвестна честота

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- промяна в цвета на кожата;
- потъмняване на кожата;
- чернодробно увреждане поради прием на лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Revolade

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Revolade

Активно вещество в Revolade: елтромбопаг.

12,5 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 12,5 mg елтромбопаг.

25 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг.

50 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 50 mg елтромбопаг.

75 mg филмирани таблетки

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин, еквивалентен на 75 mg елтромбопаг.

Други съставки: хипромелоза, макрогол 400, магнезиев стеарат, манитол (E421), микрокристална целулоза, повидон, натриев нишестен гликолат, титанов диоксид (E171).

Revolade 12,5 mg и Revolade 25 mg филмирани таблетки съдържат също полисорбат 80 (E433).

Revolade 50 mg филмирани таблетки съдържа също червен железен оксид (E172) и жълт железен оксид (E172).

Revolade 75 mg филмирани таблетки съдържа също червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

Как изглежда Revolade и какво съдържа опаковката

Revolade 12,5 mg филмирани таблетки са кръгли, двойноизпъкнали, бели таблетки с вдлъбнато релефно означение 'GS MZI' и '12,5' от едната страна.

Revolade 25 mg филмирани таблетки са кръгли, двойноизпъкнали, бели таблетки с вдлъбнато релефно означение 'GS NX3' и '25' от едната страна.

Revolade 50 mg филмирани таблетки са кръгли, двойноизпъкнали, кафяви таблетки с вдлъбнато релефно означение 'GS UFU' и '50' от едната страна.

Revolade 75 mg филмирани таблетки са кръгли, двойноизпъкнали, розови таблетки с вдлъбнато релефно означение 'GS FFS' и '75' от едната страна.

Предлагат се в алуминиеви блистери в картонена опаковка, съдържаща 14 или 28 филмирани таблетки и групова опаковка, съдържаща 84 (3 опаковки от по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара във Вашата страна.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Испания

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия елтромбопаг (eltrombopag)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Revolade и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revolade
3. Как да приемате Revolade
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Revolade
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация
Инструкции за употреба

1. Какво представлява Revolade и за какво се използва

Revolade съдържа елтромбопаг, който принадлежи към група лекарства, наречени агонисти на тромбопоетиновите рецептори. Той се използва за повишаване на броя на тромбоцитите във Вашата кръв. Тромбоцитите са кръвни клетки, които помагат да се намали или да се предотврати кървенето.

- Revolade се използва за лечение на нарушение на кръвосъсирването, наречено имунна (първична) тромбоцитопения (ИТП) при пациенти на възраст 1 година и по-големи, които по-рано са били лекувани с други лекарства (кортикостероиди или имуноглобулини), и тези лекарства не са действали.

ИТП се причинява от нисък брой на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения). Хората с ИТП имат повишен риск от кървене. Симптомите, които пациентите с ИТП могат да забележат, включват петехии (плоски, кръгли червени петна под кожата с размер на глава на карфица), насинявания, кървене от носа, кървящи венци и невъзможност за контролиране на кървенето при порязване или нараняване.

- Revolade може също да се използва и за лечение на нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения) при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), които са имали проблеми, свързани с нежелани реакции, докато са били на интерферон-базирана терапия. Много хора с хепатит С имат нисък брой на тромбоцитите, не само в резултат на заболяването, но и поради някои противовирусни лекарства, които се използват за лечение на заболяването. Приемът на Revolade може да направи по-лесно за Вас завършването на пълния курс на лечение с противовирусни лекарства (пегилиран интерферон и рибавирин).
- Revolade може също така да се използва за лечение на възрастни пациенти с понижен брой на кръвните клетки вследствие на тежка апластична анемия (ТАА). ТАА е заболяване, при което костният мозък е увреден, което води до недостатъчно количество на червени кръвни клетки (анемия), бели кръвни клетки (левкопения) и тромбоцити (тромбоцитопения).

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Revolade

Не приемайте Revolade

- ако сте **алергични** към елтромбопаг или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6, в раздел „*Какво съдържа Revolade*“).
→ Уведомете Вашия лекар, ако смятате, че това се отнася до Вас.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Revolade:

- ако имате **чернодробни проблеми**. Хората с нисък брой на тромбоцитите, както и напреднало хронично (продължително) чернодробно заболяване са с по-висок риск от възникване на нежелани реакции, включително животозастрашаващо увреждане на черния дроб и образуване на кръвни съсиреци. Ако лекарят Ви прецени, че ползите от приема на Revolade превишават рисковете, ще бъдете проследявани внимателно по време на лечението.
- ако сте изложени на риск от образуване на **кръвни съсиреци** във вените или артериите или ако знаете, че образуването на кръвни съсиреци е често във Вашето семейство. Може да сте изложени на **повишен риск от образуване на кръвни съсиреци**:
 - с напредване на възрастта
 - ако е трябвало да останете на легло за дълго време
 - ако имате рак
 - ако приемате контрацептиви или сте на хормонозаместителна терапия
 - ако наскоро сте претърпели хирургична операция или сте имали физическо нараняване
 - ако сте с наднормено тегло (затлъстяване)
 - ако сте пушач
 - ако имате напреднало хронично чернодробно заболяване→ Ако някое от изброените се отнася до Вас, **уведомете Вашия лекар** преди да започнете лечение. Не трябва да приемате Revolade, освен ако Вашият лекар не прецени, че очакваните ползи надхвърлят риска от образуване на кръвни съсиреци.
- ако имате катаракта (перде на окото)
- ако имате друго заболяване на кръвта, като миелодиспластичен синдром (МДС). Преди да започнете да приемате Revolade, Вашият лекар ще направи изследвания, за да провери дали имате това заболяване на кръвта. Ако имате МДС и приемате Revolade, миелодиспластичният синдром може да се влоши.
→ Уведомете Вашия лекар, ако някое от посочените по-горе се отнася до Вас.

Очен преглед

Вашият лекар ще Ви препоръча да се изследвате за катаракта. Ако не ходите на редовни очни прегледи, Вашият лекар трябва да организира редовно изследване. Може да Ви изследват и за кръвене във или около ретината (светлочувствителния слой клетки в задната част на окото).

Ще имате нужда от редовни изследвания

Преди да започнете да приемате Revolade Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания, за да провери кръвните Ви клетки, включително и тромбоцитите. Тези изследвания ще се повтарят периодично, докато приемате лекарството.

Кръвни изследвания за чернодробната функция

Revolade може да доведе до резултати от кръвни изследвания, показващи чернодробно увреждане - повишаване на някои чернодробни ензими, особено на билирубина и аланин/аспартат трансминазите. Някои чернодробни проблеми могат да се влошат, ако приемате интерферон-базирана терапия, заедно с Revolade за лечение на нисък брой тромбоцити, поради хепатит С.

Преди да започнете да приемате Revolade и периодично, докато го приемате, ще Ви бъдат правени кръвни изследвания, за да се проверява чернодробната Ви функция. Може да се наложи да спрете приема на Revolade, ако количеството на тези вещества се повиши твърде много, или ако имате други признаци на чернодробно увреждане.

➔ Прочетете информацията „*Чернодробни проблеми*“ в точка 4 на тази листовка.

Кръвни изследвания за брой на тромбоцитите

Ако спрете да приемате Revolade, е вероятно до няколко дни броят на тромбоцитите отново да намалее. Броят на тромбоцитите ще бъде проследяван и Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящите предпазни мерки.

Много високият брой на тромбоцитите в кръвта, може да повиши риска от съсирване на кръвта. Обаче съсирване на кръвта може да настъпи и при нормален или дори нисък брой на тромбоцитите. Вашият лекар ще коригира дозата на Revolade, за да е сигурно, че броят на тромбоцитите Ви няма да стане твърде висок.



Незабавно потърсете медицинска помощ, ако имате някой от следните признаци на кръвен съсирек:

- **подуване, болка** или чувствителност **в единия крак**
- **внезапен задух**, особено заедно с остра болка в гърдите или учестено дишане
- коремна (стомашна) болка, подуване в коремната област, кръв в изпражненията

Изследвания на костния мозък

При хора, които имат проблеми с костния мозък, лекарства като Revolade може да влошат проблемите. Признаците на промени на костния мозък могат да се проявят като отклонения в резултатите от Вашите кръвни изследвания. Вашият лекар може да направи и изследвания, за да провери директно състоянието на костния Ви мозък по време на лечение с Revolade.

Изследвания за кървене от храносмилателната система

След спиране на приема на Revolade ще бъдете проследявани за признаци или симптоми на кървене от стомаха или червата, ако приемате интерферон-базирана противовирусна терапия, заедно с Revolade.

Проследяване на сърцето

Вашият лекар може да прецени, че е необходимо да проследява функцията на сърцето Ви по време на лечение с Revolade и да направи електрокардиограма (ЕКГ).

Старческа възраст (на 65 години и повече)

Има ограничени данни от употребата на Revolade при пациенти на възраст 65 години и по-възрастни. Необходимо е повишено внимание при употребата на Revolade, ако сте на възраст 65 години или повече.

Деца и юноши

Revolade не се препоръчва при деца на възраст под 1 година с ИТП. Също така не се препоръчва при хора на възраст под 18 години с нисък брой на тромбоцитите поради хепатит С или тежка апластична анемия.

Други лекарства и Revolade

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Включително лекарства, които се получават без рецепта и витамини.

Някои ежедневно приемани лекарства взаимодействат с Revolade – включително лекарства със и без рецепта и хранителни добавки с минерали. Такива са:

- антиацидни лекарства за лечение на **лошо храносмилане, киселини или стомашна язва** (вижте също „*Кога да го приемате*“ в точка 3)
 - лекарства, наречени статини, за **намаляване на холестерола**
 - някои лекарства за лечение на **НIV инфекция**, като лопинавир и/или ритонавир
 - циклоспорин, използва се при **трансплантации** или **имунни заболявания**
 - минерали като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк, които могат да се открият в **хранителните добавки с витамини и минерали** (вижте също „*Кога да го приемате*“ в точка 3)
 - лекарства като метотрексат и топотекан, за лечение на **рак**
- ➔ **Уведомете Вашия лекар**, ако приемате някое от тези лекарства. Някои от тях не трябва да се приемат с Revolade, или може да се наложи коригиране на дозата или промяна на времето, по което ги приемате. Вашият лекар ще прегледа лекарствата, които приемате и ще Ви предложи подходяща алтернатива при необходимост.

Ако приемате също и лекарства за предпазване от образуване на кръвни съсиреци, съществува по-голям риск от кървене. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Ако приемате **кортикостероиди, даназол**, и/или **азатиоприн**, може да се наложи да приемате по-ниска доза или да спрете да ги приемате, докато сте на лечение с Revolade.

Revolade с храна и напитки

Не приемайте Revolade с млечни продукти или напитки, тъй като калцият в млечните продукти повлиява абсорбцията на лекарството. За повече информация, вижте точка 3 „*Кога да го приемате*“.

Бременност и кърмене

Не приемайте Revolade, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви го препоръча специално. Ефектът на Revolade по време на бременност не е известен.

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте бременна**, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност.
- **Използвайте сигурен метод на контрацепция**, докато приемате Revolade, за да се предпазите от забременяване.
- **Ако забременеете по време на лечението с Revolade**, уведомете Вашия лекар.

Не трябва да кърмите, докато приемате Revolade. Не е известно дали Revolade преминава в кърмата.

➔ **Ако кърмите** или планирате да кърмите, уведомете Вашия лекар.

Шофиране и работа с машини

Revolade може да причини замаяване и да има други нежелани реакции, които да понижат вниманието Ви.

➔ **Не шофирайте и не работете с машини**, освен ако сте сигурни, че не сте засегнати.

3. Как да приемате Revolade

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Не променяйте дозата или схемата на прием на Revolade, освен ако Вашият лекар или фармацевт не Ви посъветват да го направите. Докато приемате Revolade, ще бъдете под наблюдението на лекар специалист, с опит в лечението на Вашето заболяване.

Колко да приемате

При ИТП

Възрастни и деца (от 6 до 17 години) - обичайната начална доза при ИТП е **две сашета** Revolade от **25 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход може да се наложи да започнете с **по-ниска доза 25 mg**.

Деца (от 1 до 5 години) – обичайната начална доза при ИТП е **едно саше** Revolade от **25 mg** веднъж дневно.

При хепатит С

Възрастни - обичайната начална доза при хепатит С е **едно саше** Revolade от **25 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход ще започнете със **същата доза от 25 mg**.

При ТАА

Възрастни – обичайната начална доза при ТАА е **две сашета** Revolade от **25 mg** веднъж дневно. Ако сте от източно-/югоизточноазиатски произход може да се наложи да започнете с **по-ниска доза 25 mg**.

Може да са необходими 1 до 2 седмици, докато Revolade започне да действа. Според повлияването Ви от Revolade, лекарят може да препоръча промяна в дневната доза.

Как да приложите доза от лекарството

Прахът за перорална суспензия се предлага в сашета, чието съдържание трябва да се смеси преди да можете да приемете лекарството. След точка 6 на тази листовка има **„Инструкции за употреба“** и как да смесите и приложите лекарството. Ако имате въпроси или не разбирате **„Инструкциите за употреба“**, говорете с Вашия лекар, сестра или фармацевт.

ВАЖНО — Използвайте лекарството **незабавно**, след като сте смесили праха с вода. Ако не го използвате **в рамките на 30 минути** след смесването, трябва да пригответе нова доза. Не използвайте повторно дозиращата спринцовка за перорални форми. За приготвянето на всяка доза Revolade за перорална суспензия трябва да се използва нова дозираща спринцовка за перорални форми за еднократна употреба.

Кога да го приемате

Уверете се, че –

- **4 часа преди** приема на Revolade
- и **2 часа след** приема на Revolade

не сте консумирали някое от изброените:

- **млечни продукти**, като сирене, масло, кисело мляко или сладолед
- **мляко или млечни шейкове**, напитки, съдържащи прясно мляко, кисело мляко или сметана
- **антиациди**, вид лекарства за нарушено **храносмилане и киселини**
- някои **хранителни добавки с минерали и витамини**, включващи желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк

Ако приемете изброените продукти с лекарството, то няма да се резорбира правилно от Вашия организъм.



За повече съвети относно подходящи храни и напитки, говорете с Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Revolade

Незабавно се свържете с лекар или фармацевт. Ако е възможно, покажете им опаковката или тази листовка.

Ще Ви проследяват за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно ще Ви се приложи подходящо лечение.

Ако сте пропуснали да приемете Revolade

Вземете следващата доза в обичайното време. Не приемайте повече от една доза Revolade в един ден.

Ако сте спрели приема на Revolade

Не спирайте приема на Revolade без да сте се посъветвали с Вашия лекар. Ако Вашият лекар Ви посъветва да спрете лечението, броят на тромбоцитите Ви ще се изследва всяка седмица за период от четири седмици. Вижте също „*Кървене или получаване на синини след като спрете лечението*“ в точка 4.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Симптоми, които изискват внимание: обърнете се към лекар

Хората, които приемат Revolade за ИТП или за нисък брой на тромбоцитите, поради хепатит С, могат да развият признаци на потенциално сериозни нежелани реакции. **Важно е да кажете на лекар, ако развиете тези симптоми.**

По-висок риск от образуване на кръвни съсиреци

Някои хора могат да имат по-висок риск от образуване на кръвни съсиреци и лекарства като Revolade могат да влошат този проблем. Внезапното запушване на кръвоносен съд от кръвен съсирек е нечеста нежелана реакция и може да засегне до 1 на 100 човека.



Потърсете незабавно медицинска помощ, ако развиете признаци и симптоми на наличие на кръвен съсирек, като:

- **подуване, болка, затопляне, зачервяване** или чувствителност в **единия крак**
- **внезапен задух**, особено заедно с остра болка в гърдите или учестено дишане
- коремна (стомашна) болка, подуване в коремната област, кръв в изпражненията.

Чернодробни проблеми

Revolade може да причини промени, които се установяват в кръвните изследвания и могат да са признаци на чернодробно увреждане. Чернодробните проблеми (повишаване на чернодробните ензими в кръвта) са чести и могат да засегнат до 1 на 10 човека. Другите чернодробни проблеми са нечести и могат да засегнат до 1 на 100 човека.

Ако имате някой от изброените по-долу признаци на чернодробни проблеми:

- **пожълтяване** на кожата или на бялата част на очите (жълтеница)
- **необичайно тъмна урина**

➔ **информирайте незабавно Вашия лекар.**

Кървене или получаване на синини след като спрете лечението

В рамките на две седмици след спиране на приема на Revolade, броят на тромбоцитите в кръвта обикновено пада до стойностите от преди започване на приема на Revolade. По-ниският брой на тромбоцитите може да повиши риска от кървене или получаване на синини. Вашият лекар ще проверява броя на тромбоцитите за период от най-малко 4 седмици, след като спрете да приемате Revolade.

➔ **Информирайте Вашия лекар**, ако имате някакво кървене или синини, след спиране на Revolade.

Някои хора може да имат **кървене от храносмилателната система** след спиране на пегинтерферон, рибавирин и Revolade. Симптомите включват:

- катранено черни изпражнения (изпражнения с променен цвят са нечеста нежелана реакция, която може да засегне до 1 на 100 човека)
- кръв в изпражненията
- повръщане на кръв или повръщане на материя, която прилича на утайка от кафе

➔ **Уведомете незабавно Вашия лекар**, ако имате някой от тези симптоми.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при възрастни пациенти с ИТП:

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- простуда;
- гадене;
- диария;
- кашлица;
- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища (инфекция на горни дихателни пътища);
- болка в гърба.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- повишени чернодробни ензими (аланин аминотрансфераза (ALT)).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** души:

- мускулна болка, мускулни спазми, мускулна слабост;
- болка в костите;
- тежък менструален цикъл;
- зачервено гърло и дискомфорт при преглъщане;
- проблеми с очите, включително отклонения в тестовете за изследване на очите, сухо око, болка в окото и замъглено зрение;
- повръщане;
- грип (инфлуенца);
- херпес;
- пневмония;
- раздразнение и възпаление (оток) на синусите;
- възпаление (оток) и инфекция на сливиците;
- инфекция на белия дроб, синусите, носа и гърлото;
- възпаление на венците;
- загуба на апетит;
- мравучкане, изтръпване или скованост, наричани често „боцкащи иглички“;
- понижена чувствителност на кожата;
- сънливост;
- болка в ухото;
- болка, оток и болезненост в единия крак (обикновено в подбедрицата) със затоплена кожа в засегнатата област (признаци на наличие на съсирек в дълбоката вена);
- локализиран оток, изпълнен с кръв от нарушен кръвоносен съд (хематом);
- горещи вълни;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата, възпаление в областта на устата, чувствителен език, кървящи венци, афти в устата;
- хрема;
- зъбобол;
- коремна болка;
- нарушена чернодробна функция;
- кожни промени, включително прекомерно потене, сърбящ надигнат обрив, червени петна, промяна във вида на кожата;
- косопад;
- пенеста урина или мехурчета в урината (признаци на наличие на белтък в урината);
- висока температура, горещи вълни;
- гръдна болка;

- усещане за слабост;
- нарушения на съня, депресия;
- мигрена;
- намалено зрение;
- световъртеж (вертиго);
- газове.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия);
- понижен брой на тромбоцитите (тромбоцитопения);
- понижен брой на белите кръвни клетки;
- понижаване на хемоглобина;
- повишен брой на еозинофилите;
- повишен брой на белите кръвни клетки (левкоцитоза);
- повишени нива на пикочна киселина;
- понижени нива на калий;
- повишени нива на креатинин;
- повишени нива на алкална фосфатаза;
- повишени чернодробни ензими (аспартат аминотрансфераза (AST));
- повишен билирубин в кръвта (вещество, което се произвежда от черния дроб);
- повишени нива на някои протеини.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** души:

- алергична реакция;
- прекъсване на притока на кръв към част от сърцето;
- внезапен задух, особено когато е придружен с остра болка в гърдите и/или учестено дишане, което може да е признак за наличие на кръвен съсирек в белите дробове (вижте **„По-висок риск от образуване на кръвни съсиреци“** по-горе в точка 4);
- загуба на функцията на част от белия дроб, причинена от запушване на белодробна артерия;
- вероятна болка, подуване и/или зачервяване около вена, което може да бъде признак за кръвен съсирек във вената;
- пожълтяване на кожата и/или коремна болка, което може да бъде признак за запушване в жлъчните пътища, лезия на черния дроб, чернодробно увреждане поради възпаление (вижте **„Чернодробни проблеми“** по-горе в точка 4);
- чернодробно увреждане поради прием на лекарства;
- учестен сърдечен ритъм, неправилен сърдечен ритъм, синкаво оцветяване на кожата, нарушения на сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала), което може да бъде признак за нарушение, свързано със сърцето и кръвоносните съдове;
- кръвен съсирек;
- зачервяване на лицето;
- болезнени подути стави, което се причинява от пикочна киселина (подагра);
- липса на интерес, промени в настроението, плач, който е трудно да се спре или възниква неочаквано;
- нарушения в равновесието, говора и неврологичната функция, тремор;
- болезнени или необичайни кожни усещания;
- парализа на едната страна на тялото;
- мигрена с аура;
- увреждане на нерв;
- разширяване или подуване на кръвоносни съдове, което причинява главоболие;
- проблеми с очите, включително повишено слъзообразуване, помътняване на лещата на окото (катаракта), кръвоизлив в ретината, сухота в очите;

- проблеми с носа, гърлото и синусите, проблеми с дишането по време на сън;
- мехури/афти в устата и гърлото;
- загуба на апетит;
- храносмилателни проблеми, включително усилена перисталтика, хранително отравяне, кръв в изхожданията, повръщане на кръв;
- кръвене от ректума, промяна в цвета на изхожданията, балониране на корема, запек;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата или възпаление на устата, болезнен език, кървящи венци, дискомфорт в устата;
- слънчево изгаряне;
- горещи вълни, усещане за тревожност;
- зачервяване или оток около рана;
- кръвене около катетър (ако има) в кожата;
- усещане за чуждо тяло;
- проблеми с бъбреците, включително възпаление на бъбреците, прекомерно уриниране през нощта, бъбречна недостатъчност, бели кръвни клетки в урината;
- студена пот;
- общо неразположение;
- инфекция на кожата;
- кожни промени, включително обезцветяване на кожата, лющене, зачервяване, сърбеж и обилно потене;
- мускулна слабост;
- рак на ректума и дебелото черво.

Нечести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- промени във формата на червените кръвни клетки;
- наличие на развиващи се бели кръвни клетки, което може да е показателно за някои заболявания;
- повишен брой на тромбоцитите;
- понижени нива на калция;
- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия) поради прекомерно разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия);
- повишен брой на миелоцитите;
- повишен брой на пръчкоядрените неутрофили;
- повишени нива на уреята в кръвта;
- повишени нива на белтък в урината;
- повишени нива на албумина в кръвта;
- повишени нива на общия белтък;
- понижени нива на албумина в кръвта;
- повишено рН на урината;
- повишени нива на хемоглобина.

Следващите допълнителни нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при деца (на възраст от 1 до 17 години) с ИТП:

Ако тези нежелани реакции станат сериозни, моля информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** деца:

- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища, простуда (инфекция на горни дихателни пътища);
- диария;
- коремна болка;
- кашлица;
- висока температура;
- гадене.

Чести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 10** деца:

- проблеми със съня (безсъние);
- зъбобол;
- болка в носа и гърлото;
- сърбеж, хрема или запушен нос;
- зачервено гърло, хрема, запушен нос и кихане;
- проблеми в областта на устата, включително сухота в устата или възпаление на устата, чувствителен език, кървящи венци, афти в устата.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade в комбинация с пегинтерферон и рибавирин при пациенти с хепатит HCV:

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души:

- главоболие;
- загуба на апетит;
- кашлица;
- гадене, диария;
- мускулна болка, мускулна слабост;
- сърбеж;
- умора;
- температура;
- необичаен косопад;
- усещане за слабост;
- грипоподобно заболяване;
- подуване на ръцете или краката;
- втрисане.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до **1 на 10** души:

- инфекция на пикочната система;
- възпаление на носните проходи, гърлото и устата, грипopodobни симптоми, сухота в устата или възпаление на устата, зъбобол;
- загуба на тегло;
- нарушения на съня, необичайна сънливост, депресия, тревожност;
- замаяност, проблеми с вниманието и паметта, промени в настроението;
- понижена мозъчна функция поради чернодробно увреждане;
- мравучкане или изтръпване на ръцете или краката;
- висока температура, главоболие;
- проблеми с очите, включително помътняване на лещата на окото (катаракта), сухо око, малки жълтеникави отлагания в ретината, пожълтяване на бялото на очите;
- кръвоизлив в ретината;
- световъртеж (вертиго)
- ускорен или неправилен сърдечен ритъм (сърцебиене), задух;
- кашлица с храчки, хрема, грипподобно заболяване (грип), херпес, зачервено гърло и дискомфорт при преглъщане;
- храносмилателни проблеми, включително повръщане, стомашна болка, лошо храносмилане, запек, подут стомах, нарушен вкус, хемороиди, болка в стомаха/дискомфорт, подути кръвоносни съдове и кървене в хранопровода (езофагус);
- зъбобол;
- чернодробни проблеми, включително тумор в черния дроб, пожълтяване на бялото на очите или кожата (жълтеница), чернодробно увреждане поради прием на лекарства (вижте „**Чернодробни проблеми**“ по-горе в точка 4);
- кожни промени, включително обрив, суха кожа, екзема, зачервяване на кожата, сърбеж, прекомерно изпотяване, необичайни кожни израстъци, косопад;
- ставна болка, болка в гърба, болка в костите, болка в крайниците (ръце, крака, длани или стъпала) мускулни спазми;
- раздразнителност, общо неразположение, кожни реакции като зачервяване или подуване и болка на мястото на инжектиране, гърдна болка и дискомфорт, натрупване на течност в тялото или крайниците, причиняващо подуване;
- инфекция на носа, синусите, гърлото и горните дихателни пътища, простуда (инфекция на горни дихателни пътища), възпаление на лигавицата, покриваща бронхите;
- депресия, тревожност, нарушения на съня, нервност.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания:

- повишена кръвна захар (глюкоза);
- понижен брой на белите кръвни клетки;
- понижен брой на неутрофилите;
- понижени нива на албумин в кръвта;
- понижени нива на хемоглобина;
- повишени нива на билирубин в кръвта (вещество, произвеждано от черния дроб);
- промени в ензимите, които контролират съсирването на кръвта.

Нечести нежелани реакции

Може да засегнат **до 1 на 100** души:

- болка при уриниране;
- нарушения на сърдечния ритъм (удължаване на QT интервала);
- стомашна инфекция (гастроентерит), зачервено гърло;
- мехури/афти в устата, възпаление на стомаха;
- кожни промени, включително промяна в цвета, лющене, зачервяване, сърбеж, лезия и нощни изпотявания;
- кръвни съсиреци във вена на черния дроб (възможно чернодробно увреждане и/или увреждане на храносмилателната система);
- необичайно кръвосъсирване в малки кръвоносни съдове с бъбречно увреждане;
- обрив, посиняване на мястото на инжектиране, гръден дискомфорт;
- понижен брой на червените кръвни клетки (анемия) поради прекомерно разрушаване на червените кръвни клетки (хемолитична анемия);
- обърканост, възбуда;
- чернодробна недостатъчност.

Следващите нежелани реакции са съобщени, че са свързани с лечението с Revolade при пациенти с тежка апластична анемия (ТАА):

Ако тези нежелани реакции станат сериозни, информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Много чести нежелани реакции

Може да засегнат **повече от 1 на 10** души.

- кашлица;
- главоболие;
- болка в устата и гърлото;
- диария;
- усещане за гадене (гадене);
- ставна болка (артралгия);
- болка в крайниците (ръцете, краката, дланите и ходилата);
- замаяност;
- усещане за силна умора;
- висока температура;
- втрисане;
- сърбеж в очите;
- мехури в устата;
- кървене на венците;
- коремна болка;
- мускулни спазми.

Много чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания

- патологични промени в клетките в костния мозък;
- повишени нива на чернодробните ензими (аспартат аминотрансфераза (AST)).

Чести нежелани реакции

Може да засегнат до **1 на 10** души.

- тревожност;
- депресия;
- усещане за студ;
- общо неразположение;
- проблеми с очите, включително зрителни проблеми, замъглено зрение, помътняване на лещата на окото (катаракта), петна или отлагания в окото (мътнини в стъкловидното тяло), сухо око, сърбящо око, пожълтяване на бялото на очите или кожата;
- кръвене от носа;
- проблеми на храносмилателната система, включително затруднено преглъщане, болка в устата, подут език, повръщане, загуба на апетита, коремна болка/дискомфорт, подуване на корема, метеоризъм/газове, запек, нарушение на чревната моторика, което може да причини запек, подуване, диария и/или горепосочените симптоми, промяна в цвета на изпражненията;
- припадане;
- кожни проблеми, включително малки червени или виолетови петна, причинени от кръвене в кожата (петехии), обрив, сърбеж, копривна треска, кожна лезия;
- болка в гърба;
- мускулна болка;
- болка в костите;
- слабост (астения);
- оток на долните крайници поради натрупване на течност;
- необичаен цвят на урината;
- прекъсване на кръвоснабдяването на далака (инфаркт на далака);
- хрема.

Чести нежелани реакции, които може да се проявят чрез кръвните изследвания

- повишаване на ензими поради разрушаване мускулите (креатинфосфокиназа);
- натрупване на желязо в тялото (свръхнатрупване на желязо)
- понижаване на кръвната захар (хипогликемия)
- повишени нива на билирубин в кръвта (вещество, което се образува от черния дроб);
- понижен брой на белите кръвни клетки.

Нежелани реакции с неизвестна честота

От наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата

- промяна в цвета на кожата;
- потъмняване на кожата;
- чернодробно увреждане поради прием на лекарства.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Revolade

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и сашето.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не отваряйте сашета от фолио, докато не сте готови да ги използвате. След смесването Revolade перорална суспензия трябва да се приложи незабавно, но може да се съхрани не повече от 30 минути на стайна температура.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Revolade

25 mg прах за перорален разтвор

Активно вещество Revolade: елтромбопаг. Всяко саше съдържа прах за разтваряне, който доставя 32 mg елтромбопаг оламин, еквивалентен на 25 mg елтромбопаг свободна киселина.

Други съставки: манитол, сукралоза и ксантанова гума.

Как изглежда Revolade и какво съдържа опаковката

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия се предлага в комплекти, съдържащи 30 сашета; всяко саше съдържа червеникаво-кафяв до жълт прах. Всяка опаковка съдържа 30 сашета, една 40 ml бутилка за смесване, за многократна употреба, с капак и капачка, и 30 дозираци спринцовки за перорални форми за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Словения

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Словения

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА

Revolade 25 mg прах за перорална суспензия

(елтромбопаг)

Прочетете и следвайте тези инструкции, за да пригответе необходимата доза Revolade и да я дадете на пациента. Ако имате въпроси или ако повредите или загубите някоя от частите, предоставени в комплекта, потърсете Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за съвет

Преди да започнете

Прочетете първо тези указания

- Revolade прах трябва да се смесва само с **вода** на стайна температура.



Дайте лекарството на пациента незабавно след като сте смесили праха с вода. Ако не използвате лекарството **в рамките на 30 минути** след смесването, ще трябва да пригответе нова доза.

Изхвърлете неизползваната смес във Вашия домашен контейнер за отпадъци, **не я изхвърляйте в канализацията.**

- Опитайте се да не позволявате на лекарството да се допира до кожата Ви. Ако това се случи, измийте незабавно участъка със сапун и вода. Ако получите кожна реакция или ако имате някакви въпроси, свържете се с Вашия лекар.
- Ако разсипете част от праха или течността, почистете с влажна кърпа (вижте стъпка 14 от инструкциите).
- **Погрижете се** децата да не си играят с бутилката, капачката, капака или спринцовките – съществува риск от задавяне, ако си ги поставят в устата.

Какво Ви трябва

Всеки комплект Revolade прах за перорална суспензия съдържа:

30 сашета прах	
1 бутилка за смесване за многократна употреба с капак и капачка (<i>забележка — бутилката за смесване може да стане на петна</i>)	
30 дозиращи спринцовки за перорални форми за еднократна употреба	

За да пригответе и дадете необходимата доза Revolade Ви трябва:

- Точният брой на сашетата, които Вашият лекар е предписал (предоставени в комплекта)
- 1 бутилка за смесване за многократна употреба с капак и капачка (предоставени в комплекта)
- 1 дозираща спринцовка за перорални форми за еднократна употреба (предоставени в комплекта)
- 1 чиста стъклена или порцеланова чаша, напълнена с питейна вода (не се предоставя)
- Ножица за срязване на сашето (не се предоставя)

Уверете се, че бутилката, капачката и капакът са сухи преди да ги използвате.

За да пригответе дозата

1. Уверете се, че капакът е свален от бутилката за смесване.

2. Напълнете спринцовката с 20 ml питейна вода от стъклената или порцелановата чаша.
За приготвянето на всяка доза Revolade за перорална суспензия трябва да се използва нова дозираща спринцовка за перорални форми за еднократна употреба.

- Най-напред натиснете буталото надолу по цялата дължина на спринцовката.
- Вкарайте върха на спринцовката във водата
- Изтеглете обратно буталото до маркировката 20 ml върху спринцовката.



3. Прехвърлете водата в отворената бутилка за смесване

- Бавно натиснете буталото по цялата дължина на спринцовката.



4. Вземете само предписания брой сашета за една доза от комплекта.

- **25 mg доза — 1 саше**
- **50 mg доза — 2 саше**
- **75 mg доза — 3 саше**

5. Добавете праха от предписания брой сашета в бутилката.

- Потупайте горната част на всяко саше за да се уверите, че съдържанието е паднало в долната му част
- Срежете върха на всяко саше с ножица
- Изпразнете съдържанието на всяко саше в бутилката за смесване
- Уверете се, че не разсипвате прах извън бутилката за смесване.



6. Завийте капака върху бутилката за смесване. Уверете се, че капачката е здраво притисната към капака, така че да е затворена.

7. Внимателно и бавно разклатете бутилката за смесване назад и напред в продължение на поне 20 секунди за да смесите водата с праха.

- **Не разклащайте силно** бутилката — така може да разпените лекарството.



За да дадете лекарството на пациент

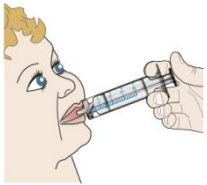


8. Уверете се, че буталото е натиснато надолу.

- **Отворете капачката на капака на бутилката за смесване**
- **Вкарайте върха на спринцовката в дупката на капака на бутилката.**

9. Напълнете спринцовката с лекарството.

- Обърнете бутилката за смесване надолу заедно със спринцовката.
- Изтеглете обратно буталото, докато цялото лекарство попадне в спринцовката.
- Лекарството е тъмно кафява течност.
- Отстранете спринцовката от бутилката.



<p>10. Дайте лекарството на пациента. Направете го незабавно, след като сте приготвили дозата.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Поставете върха на спринцовката откъм вътрешната страна на бузата на пациента. • Бавно натиснете буталото докрай, така че лекарството да попадне в устата на пациента. Уверете се, че пациентът има време да го глътне. 	
<p>ВАЖНО: Вече сте дали на пациента почти цялата доза от лекарството. Но има известно количество, което е останало в бутилката, дори да не го виждате. Сега трябва да изпълните стъпки 11 до 13, за да сте сигурни, че пациентът е получил цялото лекарство.</p>	
<p>11. Отново напълнете спринцовката, този път с 10 ml питейна вода.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Най-напред натиснете буталото надолу по цялата дължина на спринцовката. • Вкарайте върха на спринцовката във водата • Изтеглете обратно буталото до маркировката 10 ml върху спринцовката. 	
<p>12. Прехвърлете водата в бутилката за смесване.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вкарайте върха на спринцовката в дупката на капака на бутилката. • Бавно натиснете буталото надолу по цялата дължина на пероралната спринцовка. • Притиснете здраво капачката към капака на бутилката за смесване. 	
<p>13. Повторете стъпки 7 до 10 – внимателно разклатете бутилката, за да смесите остатъка от лекарството, след това дайте цялата течност на пациента.</p>	
<p>За да почистите</p>	
<p>14. Ако сте разсипали прах или от приготвеното лекарство, почистете го с мокра кърпичка за еднократна употреба. Бихте могли да ползвате ръкавици за еднократна употреба, за да не се оцвети кожата Ви.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изхвърлете кърпичката и ръкавиците, които сте използвали, за да почистите, във Вашия домашен контейнер за отпадъци. 	
<p>15. Почистете пособията за смесване.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изхвърлете използваната дозираща спринцовка за перорални форми. За приготвянето на всяка доза Revolade за перорална суспензия трябва да се използва нова дозираща спринцовка за перорални форми. • Изплакнете бутилката за смесване и капака под течаща вода. (По бутилката за смесване може да се образуват петна от лекарството. Това е нормално.) • Оставете всички пособия да изсъхнат на въздуха. • Измийте ръцете си със сапун и вода. 	
<p>След като сте използвали всичките 30 сашета в комплекта, изхвърлете бутилката. Винаги започвайте с напълно нов комплект за всеки 30 сашета.</p>	

Съхранявайте Revolade прах за перорална суспензия, включително комплекта за прилагане, и всички лекарства на място, недостъпно за деца.