

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

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

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

### Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 12,5 mg eltrombopag.

### Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

### Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 50 mg eltrombopag.

### Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 75 mg eltrombopag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukken tablet.

### Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 7,9 mm i diameter), der er præget "GS MZ1" og "12,5" på den ene side.

### Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

Hvid, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 10,3 mm i diameter), der er præget "GS NX3" og "25" på den ene side.

### Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

Brun, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 10,3 mm i diameter), der er præget "GS UFU" og "50" på den ene side.

### Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

Lyserød, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet (ca. 10,3 mm i diameter), der er præget "GS FFS" og "75" på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Revolade er indiceret til behandling af voksne patienter med primær immun trombocytopeni (ITP) som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider og immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med primær immun trombocytopeni (ITP) med en varighed på 6 måneder eller længere fra diagnose og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider eller immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indiceret til behandling af trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV-infektion), hvor graden af trombocytopeni er den primære årsag til, at optimal interferonbaseret behandling ikke kan opstartes eller fortsættes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Revolade er indiceret til voksne patienter med svær erhvervet aplastisk anæmi (SAA), som enten er refraktære over for tidligere immunsuppressiv behandling eller tidligere er stærkt behandlede, og som er uegnede til hæmopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1).

## **4.2 Dosering og administration**

Behandling med eltrombopag må kun indledes og vedligeholdes af en læge med erfaring i behandling af trombocytopeni eller behandling af kronisk hepatitis C og komplikationer til denne sygdom.

### Dosering

Doseringen af eltrombopag skal tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens trombocytaltal. Målet for behandlingen med eltrombopag bør ikke være at normalisere trombocytaltallet.

Pulveret til oral suspension kan medføre højere eksponering for eltrombopag end tabletformuleringerne (se pkt. 5.2). Ved skift mellem tabletter og pulver til oral suspension skal trombocytællinger monitoreres ugentligt i 2 uger.

### Immun (primær) trombocytopeni

Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed der kan opnås og fastholdes et trombocytaltal på  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , skal anvendes. Dosisjusteringer er baseret på trombocytaltalresponsen. Eltrombopag må ikke anvendes til at normalisere trombocytaltallet. I kliniske studier steg trombocytaltallene generelt inden for 1 til 2 uger efter opstart af eltrombopag og faldt 1 til 2 uger efter seponering.

### *Voksne og pædiatrisk population i alderen 6 til 17 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 50 mg én gang daglig. Patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse skal begynde med en nedsat dosis på 25 mg eltrombopag én gang daglig (se pkt. 5.2).

### *Pædiatrisk population i alderen 1 til 5 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 25 mg én gang daglig.

### *Monitorering og dosisjustering*

Når behandlingen med eltrombopag er sat i gang, skal dosis justeres efter behov, så der opnås og fastholdes et trombocytaltal på  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , for at nedsætte risikoen for blødning. Den daglige dosis på maksimalt 75 mg i døgnet, må ikke overskrides.

Klinisk hæmatologi og levertal skal monitoreres regelmæssigt i hele behandlingsperioden med eltrombopag, og dosis skal ændres ud fra trombocytaltallet, som vist i tabel 1. Under behandling med eltrombopag skal det fuldstændige blodbillede (komplet blodtælling (CBC)) inklusive trombocytaltal og perifer blodudstrykning vurderes ugentligt, indtil der opnås et stabilt trombocytaltal ( $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i mindst 4 uger). Herefter analyseres CBC inklusive trombocytaltal og perifer blodudstrykning hver måned.

**Tabel 1 Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med ITP**

Trombocytaltal	Dosisjustering eller respons
< 50 000 pr. µl efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 75 mg/dag*.
≥ 50 000 pr. µl til ≤ 150 000 pr. µl	Anvend laveste eltrombopag-dosis og/eller anden ITP-medicin for at fastholde et trombocytaltal, hvor blødning undgås eller reduceres.
> 150 000 pr. µl til ≤ 250 000 pr. µl	Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Vent derefter 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer*.
> 250 000 pr. µl	Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocytaltallet til to gange om ugen.  Når trombocytaltallet er ≤ 100 000 pr. µl, sættes behandlingen i gang igen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg.

\* For patienter, der tager 25 mg eltrombopag en gang hver anden dag, øges dosis til 25 mg én gang daglig.

◆ For patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang daglig, bør det overvejes at dosere med 12,5 mg én gang daglig eller alternativt en dosis på 25 mg en gang hver anden dag.

Eltrombopag kan gives sammen med andre ITP-lægemidler. Dosis af andre ITP-lægemidler bør ændres efter behov, for at undgå for store stigninger i trombocytaltallet under behandlingen med eltrombopag.

Det er nødvendigt at observere effekten af alle dosisjusteringer på patientens trombocytaltal i mindst 2 uger, før endnu en dosisjustering overvejes.

Den normale dosisjustering af eltrombopag – enten forøgelse eller reduktion – er 25 mg én gang daglig.

#### *Seponering*

Eltrombopag skal seponeres, hvis trombocytaltallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå klinisk vigtig blødning efter 4 ugers behandling med 75 mg eltrombopag daglig.

Patienterne skal vurderes klinisk regelmæssigt, og den behandlende læge skal i hvert enkelt tilfælde afgøre, om behandlingen skal fortsætte. Hos ikke-splenektomerede patienter bør dette inkludere evaluering i forhold til splenektomi. Der kan forekomme trombocytopeni igen ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

#### *Trombocytopeni i forbindelse med kronisk hepatitis C (HCV)*

Når eltrombopag gives i kombination med antivirale lægemidler, skal de fulde produktresuméer for de respektive samtidigt administrerede lægemidler konsulteres for at få de fuldstændige detaljer om relevante sikkerhedsoplysninger eller kontraindikationer.

I kliniske studier begyndte trombocytallene generelt at stige inden for 1 uge efter indledning af behandling med eltrombopag. Formålet med eltrombopagbehandling bør være at opnå det laveste trombocyttniveau, som er nødvendig for at kunne opstarte antiviral behandling i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer. Under den antivirale behandling bør formålet med behandlingen være at fastholde trombocytaltallet på et niveau, som forebygger risikoen for blødningskomplikationer, normalt ca. 50 000-75 000 pr. µl. Et trombocytaltal > 75 000 pr. µl bør undgås. Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed formålet opnås, skal anvendes. Dosisjusteringer skal baseres på trombocytaltalresponset.

### *Startdosis*

Eltrombopagbehandling bør indledes med en startdosis på 25 mg én gang daglig. Det er ikke nødvendigt at justere doseringen hos patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse med HCV eller hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt 5.2).

### *Monitorering og dosisjustering*

Dosis af eltrombopag justeres med 25 mg hver 2. uge, indtil det tilsigtede trombocytaltal, der er påkrævet til at indlede antiviral behandling, er opnået. Trombocytaltallet skal monitoreres hver uge, forud for indledning af den antivirale behandling. Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocytaltallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag bør undgås (se tabel 2).

Under den antivirale behandling justeres dosis af eltrombopag som påkrævet for at undgå dosisreduktioner af peginterferon som følge af et fald i trombocytaltallet, der kan resultere i blødningsrisiko (se tabel 2). Trombocytaltallet monitoreres ugentligt under den antivirale behandling, indtil der er opnået et stabilt trombocytaltal normalt omkring 50 000-75 000 pr.  $\mu$ l. Herefter foretages der hver måned CBC'er, herunder trombocytællinger og udstrygninger af perifert blod. Dosisreduktioner på 25 mg af den daglige dosis skal overvejes, hvis trombocytaltallet overstiger det tilsigtede. Det anbefales at vente i 2 uger efter dosisjusteringen med at vurdere effekten af denne og eventuelt efterfølgende dosisjusteringer.

Dosis af eltrombopag må ikke overstige 100 mg én gang daglig.

**Tabel 2 Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med HCV i antiviral behandling**

Trombocytaltal	Dosisjustering eller respons
< 50 000 pr. $\mu$ l efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 100 mg/dag.
$\geq$ 50 000 pr. $\mu$ l til $\leq$ 100 000 pr. $\mu$ l	Brug den lavest mulige dosis af eltrombopag for at undgå dosisreduktioner af peginterferon.
> 100 000 pr. $\mu$ l til $\leq$ 150 000 pr. $\mu$ l	Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Afvent 2 uger for at vurdere virkningen af denne og evt. efterfølgende dosisjusteringer*.
> 150 000 pr. $\mu$ l	Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocytaltallet til to gange om ugen.  Når trombocytaltallet er $\leq$ 100 000 pr. $\mu$ l, genopstartes behandlingen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg*.

\* Hos patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang dagligt, bør det overvejes at genopstarte behandlingen med 25 mg doseret hver anden dag.

♦ Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocytaltallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag skal undgås

### *Seponering*

Hvis trombocytaltallet, som er nødvendigt for at opstarte den antivirale behandling, ikke er opnået efter 2 ugers behandling med 100 mg eltrombopag daglig, skal eltrombopag seponeres.

Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, når den antivirale behandling seponeres, medmindre andet taler imod dette. Udtalt trombocytaltalrespons eller afgørende unormale levertal kræver også seponering.

### *Svær aplastisk anæmi*

#### *Startdosis*

Eltrombopag bør opstartes i en dosis på 50 mg én gang daglig. Patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse skal starte med en nedsat dosis på 25 mg eltrombopag én gang daglig (se punkt 5.2). Behandlingen bør ikke startes, hvis patienten har eksisterende cytogenetiske anomalier i kromosom 7.

### *Monitorering og dosisjustering*

Hæmatologisk respons kræver dosistitrering, normalt op til 150 mg, og kan tage op til 16 uger efter opstarten af eltrombopag (se punkt 5.1). Eltrombopagdosen bør justeres i trin af 50 mg hver 2. uge som nødvendigt for at opnå det tilsigtede trombocytantal  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . Hos patienter, der tager 25 mg én gang daglig, bør dosen øges til 50 mg om dagen, inden dosen øges i trin på 50 mg. Overskrid ikke en maksimal daglig dosis på 150 mg. Klinisk hæmatologi og levertal bør monitoreres regelmæssigt igennem hele behandlingen med eltrombopag, og eltrombopagdosering skal justeres på basis af trombocytallet som vist i tabel 3.

**Tabel 3 Justering af eltrombopagdosering hos patienter med svær aplastisk anæmi**

Trombocytantal	Dosisjustering eller respons
< 50 000 pr. $\mu\text{l}$ efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 50 mg til et maksimum på 150 mg/dag.  Hos patienter, der tager 25 mg én gang daglig, øges dosis til 50 mg dagligt, inden dosis øges i trin på 50 mg.
$\geq 50\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ til $\leq 150\ 000$ pr. $\mu\text{l}$	Brug den laveste eltrombopagdosering, der gør det muligt at fastholde trombocytallet.
> 150 000 pr. $\mu\text{l}$ til $\leq 250\ 000$ pr. $\mu\text{l}$	Nedsæt den daglige dosis med 50 mg. Afvent 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer.
> 250 000 pr. $\mu\text{l}$	Seponer eltrombopag i mindst én uge.  Når trombocytallet er $\leq 100\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ , genstartes behandlingen med en daglig dosis, der er nedsat med 50 mg.

### *Nedtrapning hos patienter med respons for tre celletyper (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter)*

Hos patienter, som opnår respons for tre celletyper, herunder transfusionsuafhængighed, som varer i mindst 8 uger, kan eltrombopagdosering nedsættes med 50 %.

Hvis blodtallene forbliver stabile efter 8 uger ved den nedsatte dosis, skal eltrombopag seponeres, og blodtallene monitoreres. Hvis trombocytallet falder til < 30 000 pr.  $\mu\text{l}$ , hæmoglobin falder til < 9 g/dl eller absolut neutrofilantal (ANC) falder til <  $0,5 \times 10^9$  pr. l, kan eltrombopag genstartes ved den tidligere effektive dosis.

### *Seponering*

Hvis der ikke er opnået et hæmatologisk respons efter 16 ugers behandling med eltrombopag, bør behandlingen seponeres. Hvis der ses nye cytogenetiske anomalier, skal det vurderes, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at fortsætte med eltrombopag (se pkt. 4.4 og 4.8). Udtalt trombocytantalrespons (som vist i tabel 3) eller afgørende unormale levertal nødvendiggør også seponering af eltrombopag (se pkt. 4.8).

### Særlige populationer

#### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med dosisændringer til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 5.2).

#### *Nedsat leverfunktion*

Eltrombopag bør ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\geq 5$ ), medmindre den forventede fordel ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.4).

Hvis behandlingen med eltrombopag vurderes at være nødvendig for ITP-patienter med nedsat leverfunktion, skal startdosis være 25 mg én gang daglig. Efter opstart med denne eltrombopag-dosis bør der være et observationsinterval på 3 uger, før dosis øges.

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos trombocytopeniske patienter med kronisk HCV og let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\leq 6$ ). Startdosis af eltrombopag hos patienter med kronisk HCV og svær aplastisk anæmi med nedsat leverfunktion bør være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Efter opstart med denne eltrombopag-dosis hos patienter med nedsat leverfunktion bør der være et observationsinterval på 2 uger, før dosis øges.

For patienter behandlet med eltrombopag er der øget risiko for bivirkninger, herunder dekomenseret leversygdom og tromboemboliske hændelser (TEEs), hos trombocytopeniske patienter med fremskreden kronisk leversygdom, som behandles med eltrombopag forud for et invasivt indgreb eller hos HCV-patienter, som får antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelsen af eltrombopag til ITP-patienter, der er 65 år eller ældre og der findes ingen data vedrørende klinisk erfaring med patienter over 85 år med ITP. I de kliniske studier med eltrombopag sås generelt ingen klinisk signifikante forskelle i sikkerheden ved eltrombopag mellem patienter, der var 65 år eller ældre og yngre patienter. Anden rapporteret, klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter, men større følsomhed hos nogle ældre patienter kan ikke udelukkes (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede data for anvendelsen af eltrombopag hos HCV- og SAA-patienter over 75 år. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

#### *Øst-/sydøstasiatiske patienter*

Hos voksne og pædiatriske patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse, herunder patienter med nedsat leverfunktion, bør eltrombopag startes med en dosis på 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Trombocytallet skal stadig monitoreres, og standardkriterierne for yderligere dosisændringer skal følges.

#### *Pædiatrisk population*

Revolade bør ikke anvendes til børn under et år med ITP på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning. Eltrombopags sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) med kronisk HCV-relateret trombocytopeni eller SAA er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration

Oral anvendelse.

Tabletterne skal tages mindst to timer før eller fire timer efter antacida, mejeriprodukter (eller andre calciumholdige fødevarer) eller mineraltilskud med polyvalente kationer (f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink) (se pkt. 4.5 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for eltrombopag eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

#### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Der er en øget risiko for bivirkninger, herunder potentielt dødelig dekompenaseret leversygdom og tromboemboliske hændelser, hos trombocytopeniske HCV-patienter med fremskreden kronisk leversygdom, defineret som albumin-niveau  $\leq 35$  g/l eller en *Model for End Stage Liver Disease* (MELD)-score  $\geq 10$ , hvis de behandles med eltrombopag i kombination med interferonbehandling. Fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af opretholdt virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau  $\leq 35$  g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set. Behandling med eltrombopag hos disse patienter skal opstartes af en læge med erfaring i behandling af fremskreden HCV, og kun hvis det kræves på grund af risiko for trombocytopeni eller er nødvendigt for at kunne vedligeholde antiviral behandling. Hvis behandling er klinisk indiceret, kræves tæt monitorering af disse patienter.

##### Kombination med direkte aktive antivirale lægemidler

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt i kombination med direkte aktive antivirale lægemidler, som er godkendt til behandling af kronisk hepatitis C-infektion.

##### Risiko for hepatotoksicitet

Administration af eltrombopag kan forårsage unormal leverfunktion og svær hepatotoksicitet, hvilket kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Serum-alaninaminotransferase (ALAT), -aspartataminotransferase (ASAT) og -bilirubin skal måles, før behandling med eltrombopag indledes, og derefter hver anden uge i dosisjusteringsfasen samt hver måned, når en stabil dosis er nået. Eltrombopag hæmmer UGT1A1 og OAT1B1, hvilket kan føre til indirekte hyperbilirubinæmi. Hvis bilirubinniveauet er forhøjet, bør fraktioneret bilirubin bestemmes. Ved unormale serum-levertal skal analysen gentages i løbet af 3-5 dage. Hvis de unormale levertal bekræftes, skal serum-levertallene monitoreres, indtil de ikke længere er unormale, de stabiliserer sig, eller de vender tilbage til udgangsniveauet. Eltrombopag skal seponeres, hvis ALAT-tallene stiger (for patienter med normal leverfunktion:  $\geq 3$  gange den øvre normalgrænse [ $\times$  ULN]), for patienter med forhøjede transaminaser forud for behandlingen: den laveste værdi af  $\geq 3$  gange *baseline* eller  $> 5$  gange den øvre normalgrænse) og er:

- progressive, eller
- varer ved i  $\geq 4$  uger, eller
- ledsages af øget direkte bilirubin, eller
- ledsages af kliniske symptomer på leverskader eller tegn på hepatisk dekomensation.

Der skal udvises forsigtighed, når eltrombopag administreres til patienter med leversygdom. Der bør anvendes en lavere eltrombopag-startdosis til ITP- og SAA-patienter og tæt monitorering er nødvendig ved administration af eltrombopag til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

##### Dekompenaseret leversygdom (anvendelse med interferon)

Dekompenaseret leversygdom hos patienter med kronisk hepatitis C: Det er nødvendigt at monitorere patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline*.

Patienter med kronisk HCV og levercirrose er i risiko for at udvikle dekompenaseret leversygdom, når de behandles med interferon alfa. I to kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV forekom dekompenaseret leversygdom (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag armen (11 %) end i placebo armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau ( $\leq 35$  g/l) eller med en MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline* var der 3 gange øget risiko for dekompenaseret leversygdom og en øget risiko for en dødelig bivirkning sammenlignet med patienter, med mindre fremskreden sygdom. Fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af SVR sammenlignet med placebo var beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau  $\leq 35$  g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set.



Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse om forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på dekompenaseret leversygdom. Der henvises til det respektive produktresumé for interferon i forbindelse med seponeringskriterier. Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, hvis den antivirale behandling seponeres på grund af dekompenaseret leversygdom.

#### Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

I kontrollerede studier med trombocytopeniske patienter med HCV, som modtog interferon behandling (n = 1 439), oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %) som fik eltrombopag, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebogruppen TEEs. Rapporterede trombotiske/tromboemboliske komplikationer inkluderede både venøse og arterielle hændelser. Størstedelen af TEEs var ikke alvorlige og var ikke længere til stede ved studiets afslutning. Portal venetrombose var den almindeligste TEE i begge behandlingsgrupper (2 % hos patienter, der fik eltrombopag i forhold til < 1 % i placebogruppen). Der var ingen specifik sammenhæng mellem, hvornår behandlingen blev opstartet og tidspunktet for hvornår TEE indtraf. Patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD  $\geq 10$  havde 2 gange øget risiko for at få TEEs i forhold til patienter med højere albumin-niveauer; patienter  $\geq 60$  år havde 2 gange øget risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter. Eltrombopag skal kun administreres til sådanne patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til risici. Patienterne skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på TEE.

Det er fundet, at risikoen for TEEs øges hos patienter med kronisk leversygdom (CLD), der behandles med 75 mg eltrombopag én gang daglig i 2 uger forud for invasive indgreb. Seks ud af 143 (4 %) voksne patienter med CLD, der fik eltrombopag, oplevede TEEs (alle i det portale venesystem) og to ud af 145 (1 %) patienter i placebogruppen oplevede TEEs (én i det portale venesystem og ét myokardieinfarkt). Fem ud af de seks patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede de trombotiske komplikationer ved et trombocytaltal  $> 200\ 000$  pr.  $\mu$ l og inden for 30 dage efter sidste eltrombopag-dosis. Eltrombopag er ikke indiceret til behandling af trombocytopeni hos patienter med kronisk leversygdom som forberedelse til invasive indgreb.

I kliniske ITP-studier med eltrombopag blev tromboemboliske hændelser observeret ved lave og normale trombocytaltal. Eltrombopag skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli herunder, men ikke begrænset til, arvelige (f.eks. faktor V Leiden) eller erhvervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom), fremskreden alder, patienter med langvarig immobilisering, malignitet, brug af kontraceptiva, hormonbehandling, operation/traume, overvægt eller rygning. Trombocytaltallet skal følges nøje, og reduktion af dosis eller seponering af eltrombopag skal overvejes, hvis trombocytaltallet overstiger det forventede niveau (se pkt. 4.2). Balancen mellem fordele og ulemper skal overvejes hos patienter med risiko for TEEs af enhver ætiologi.

Der er ikke identificeret nogen tilfælde af TEE fra et klinisk studie med refraktær SAA, men risikoen for disse hændelser kan ikke udelukkes i denne patientpopulation pga. begrænset antal eksponerede patienter. På grund af reaktionens natur og fordi den højest anbefalede dosis er indiceret til patienter med SAA (150 mg/dag), kan TEE ikke udelukkes i denne patientpopulation.

Eltrombopag bør ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\geq 5$ ), medmindre fordelene ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose. Hvis behandling vurderes at være nødvendig, skal der udvises forsigtighed ved administration af eltrombopag til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

## Blødning efter seponering af eltrombopag

Trombocytopeni kan med en vis sandsynlighed forekomme igen ved seponering af eltrombopag. Efter seponeringen vender trombocytallet tilbage til udgangsniveauet i løbet af 2 uger hos de fleste patienter, hvilket øger blødningsrisikoen og i visse tilfælde kan føre til blødning. Risikoen øges, hvis eltrombopag-behandlingen seponeres, mens der stadig gives antikoagulantia eller trombocythæmmere. Hvis behandlingen med eltrombopag seponeres, anbefales det, at patienten igen behandles med ITP-medicin ud fra de gældende retningslinjer. Yderligere medicinsk behandling kan omfatte seponering af antikoagulantia og/eller trombocythæmmere, ændret antikoagulation eller støttende behandling med trombocytter. Trombocytallet skal monitoreres hver uge i 4 uger efter seponering af eltrombopag.

I kliniske studier med HCV-patienter blev gastrointestinal blødning, herunder alvorlige og dødelige tilfælde, rapporteret med en højere incidens efter seponering af peginterferon, ribavirin og eltrombopag. Efter seponering af behandling skal patienterne observeres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

## Dannelse af knoglemarvsretikulin og risiko for knoglemarvsfibrose

Eltrombopag kan muligvis øge risikoen for udvikling eller progression af retikulinfibre i knoglemarven. Relevansen af dette fund er – som for andre trombopoietin-receptor(TPO-R)-agonister – endnu ikke fastslået.

Før behandling med eltrombopag indledes, skal den perifere blodudstrygning undersøges nøje med henblik på at fastlægge et udgangsniveau for cellemorfologiske abnormiteter. Efter fastlæggelse af en stabil dosis eltrombopag skal komplet blodtælling (CBC) med differentieltælling for hvide blodlegemer foretages hver måned. Hvis der ses umodne eller dysplastiske celler, skal den perifere blodudstrygning undersøges igen for nye eller forværede morfologiske abnormiteter (f.eks. dråbeformede, røde blodlegemer med kerne eller umodne hvide blodlegemer) eller cytopeni(er). Hvis patienten udvikler nye eller forværede morfologiske abnormiteter eller cytopeni(er), skal behandlingen med eltrombopag standses, og knoglemarvsbiopsi inklusive farvning for fibrose skal overvejes.

## Forværring af eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Der er en teoretisk bekymring for at TPO-R-agonister kan stimulere progression af eksisterende hæmatologiske maligniteter såsom MDS. TPO-R-agonister er vækstfaktorer, som fører til trombopoietisk progenitorcelle-ekspansion, differentiering og trombocyt dannelse. TPO-R udtrykkes overvejende på overfladen af celler af myeloid herkomst.

Hos patienter med MDS blev der i kliniske studier med en TPO-R-agonist set tilfælde af forbigående stigning i blastcelletal og rapporteret tilfælde af progression af MDS til akut myeloid leukæmi (AML).

En ITP- eller SAA-diagnose hos voksne og ældre patienter bør bekræftes ved udelukkelse af andre kliniske diagnoser forbundet med trombocytopeni – især skal MDS-diagnosen udelukkes. Det bør overvejes at udføre knoglemarvsaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen – især hos patienter over 60 år samt hos patienter med systemiske symptomer eller unormale tegn som f.eks. øget antal perifere blastceller.

Revolades virkning og sikkerhed til behandling af trombocytopeni i forbindelse med MDS, er ikke fastslået. Uden for kliniske studier bør Revolade ikke anvendes til at behandle trombocytopeni i forbindelse med MDS.

## Cytogenetiske anomalier og progression til MDS/AML hos patienter med SAA

Det vides, at der forekommer cytogenetiske anomalier hos SAA-patienter. Det vides ikke, hvorvidt eltrombopag øger risikoen for cytogenetiske anomalier hos patienter med SAA. I det kliniske fase II refraktær SSA-studie med eltrombopag med en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2 uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. Mediantiden indtil en cytogenetisk anomali var 2,9 måneder i studiet.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved *baseline*. Seks patienter havde cytogenetisk anomalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og en patient havde cytogenetisk anomalitet ved måned 6.

I kliniske SAA-studier med eltrombopag blev 4 % af patienterne (5/133) diagnosticeret med MDS. Mediantiden, til diagnosen blev stillet, var 3 måneder fra behandlingsstart med eltrombopag.

Hos SAA-patienter, som er refraktære over for eller tidligere er stærkt behandlede med immunsuppressiv behandling, anbefales det at udføre en cytogenetisk analyse af et knoglemarvsaspirat inden opstart af eltrombopag, efter 3 måneders behandling og efter yderligere 6 måneder. Hvis der ses nye cytogenetiske anomalier, skal det vurderes, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at fortsætte eltrombopag.

### Okulære forandringer

Der er konstateret katarakt hos gnavere i toksikologiske studier med eltrombopag (se pkt. 5.3). I kontrollerede kliniske studier hos trombocytopeniske patienter med HCV, som fik interferon behandling (n = 1 439) blev der rapporteret progression af forud-eksisterende *baseline* katarakt eller opstået katarakt hos 8 % af patienterne i eltrombopaggruppen og hos 5 % i placebogruppen. Retinal blødning, for det meste Grad 1 eller 2, er rapporteret for HCV-patienter, som fik interferon, ribavirin og eltrombopag (hos 2 % i eltrombopaggruppen og hos 2 % i placebogruppen). Blødning forekom på overfladen af retina (præretinal), under retina (subretinal) eller i det retinale væv. Rutinemæssig oftalmologisk monitorering af patienterne anbefales.

### QT/QTc-forlængelse

Et QT-studie med raske frivillige, som fik 150 mg eltrombopag om dagen, viste ikke klinisk signifikant påvirkning af hjertets repolarisering. Forlængelse af QTc-intervallet er rapporteret i kliniske studier hos patienter med ITP og hos trombocytopeniske patienter med HCV. Den kliniske betydning af disse QTc-forlængelser er ukendt.

### Manglende respons på eltrombopag

Ved problemer med manglende respons eller opretholdelse af trombocytresponset ved behandling med eltrombopag i det anbefalede dosisinterval, skal der søges efter årsagen til dette inklusive øget knoglemarvsretikulín.

### Pædiatrisk population

De ovenstående advarsler og forsigtighedsregler for ITP, gælder også for den pædiatriske population.

## Påvirkning af laboratorieundersøgelser

Eltrombopag er stærkt farvet og kan derfor potentielt påvirke visse laboratorieundersøgelser. Der er blevet rapporteret misfarvning af serum og påvirkning af total bilirubin- og kreatininundersøgelser hos patienter, der tager Revolade. Hvis laboratorieresultater og kliniske observationer er modstridende, kan gentagen undersøgelse ved hjælp af en anden metode muligvis hjælpe med at bestemme resultaternes validitet.

## Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### Effekt af eltrombopag på andre lægemidler

#### HMG-CoA reductasehæmmere

Administration af eltrombopag 75 mg én gang daglig i 5 dage til 39 raske voksne, sammen med en enkelt 10 mg dosis af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin, øgede plasma-rosuvastatin  $C_{max}$  med 103 % (90 % konfidensinterval [CI]: 82-126 %) og  $AUC_{0-\infty}$  med 55 % (90 % CI: 42-69 %). Interaktioner forventes også med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere inklusive atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når statiner gives sammen med eltrombopag, bør en dosisnedsættelse af statinerne overvejes, og der skal foretages en omhyggelig monitorering for bivirkninger pga. statinerne (se pkt. 5.2).

#### OATP1B1- og BCRP-substrater

Samtidig administration af eltrombopag og OATP1B1-substrater (f.eks. methotrexat) og BCRP-substrater (f.eks. topotecan og methotrexat) skal foregå med forsigtighed (se pkt. 5.2).

#### CYP-substrater

I studier med humane levermikrosomer sås ingen *in vitro*-hæmning med eltrombopag (op til 100  $\mu$ M) af følgende CYP-enzym: 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11 med paclitaxel og diclofenac som substrater, mens eltrombopag hæmmede CYP2C8 og CYP2C9. Administration af eltrombopag 75 mg én gang daglig i 7 dage til 24 raske mænd, hverken hæmmede eller inducerede metaboliseringen af substrater for 1A2 (caffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (fluriprofen) eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner ved samtidig administration af eltrombopag og CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

#### HCV-proteasehæmmere

Dosisjustering er ikke nødvendig, hverken når eltrombopag administreres sammen med telaprevir eller boceprevir. Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og telaprevir 750 mg hver 8. time ændrede ikke plasmaniveauerne af telaprevir.

Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og boceprevir 800 mg hver 8. time ændrede ikke plasma-boceprevir- $AUC_{(0-t)}$ , men øgede  $C_{max}$  med 20 % og nedsatte  $C_{min}$  med 32 %. Den kliniske relevans af den lavere  $C_{min}$  er ikke undersøgt, og øget klinisk monitorering og måling af laboratorieværdier for HCV-suppression anbefales.

## Effekt af andre lægemidler på eltrombopag

### Ciclosporin

Ved samtidig administration af 200 mg og 600 mg ciclosporin (en BCRP-hæmmer) blev der observeret et fald i eksponeringen af eltrombopag (se pkt. 5.2). Samtidig administration af 200 mg ciclosporin reducerede eltrombopags  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administration af 600 mg ciclosporin reducerede eltrombopags  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  med henholdsvis 39 % og 24 %. Det er tilladt at justere eltrombopagdosis under behandlingsforløbet baseret på patientens trombocytal (se pkt. 4.2). Trombocytallet bør monitoreres mindst en gang om ugen i 2-3 uger, når eltrombopag administreres samtidigt med ciclosporin. Det kan være nødvendigt at øge eltrombopagdosis på baggrund af disse trombocytal.

### Polyvalente kationer (chelering)

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer som f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink. Administration af en enkelt dosis eltrombopag 75 mg med et polyvalent kation-holdigt antacida (1524 mg aluminiumhydroxid og 1425 mg magnesiumcarbonat) nedsatte plasma-eltrombopag- $AUC_{0-\infty}$  med 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) og  $C_{\max}$  med 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Eltrombopag skal tages mindst to timer før eller fire timer efter produkter, såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltilskud, der indeholder polyvalente kationer, for at undgå en signifikant reduktion af absorptionen af eltrombopag pga. chelering (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Lopinavir/ritonavir

Samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir kan medføre et fald i koncentrationen af eltrombopag. Et studie med 40 raske frivillige viste, at samtidig administration af en enkelt 100 mg dosis af eltrombopag og en gentagne dosis lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange daglig, resulterede i en reduktion af plasma-eltrombopag- $AUC_{0-\infty}$  med 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Derfor bør samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir ske med forsigtighed. Trombocytallet skal monitoreres tæt for at sikre den mest hensigtsmæssige dosis af eltrombopag, når lopinavir/ritonavir-behandling påbegyndes eller stoppes.

### CYP1A2- og CYP2C8-hæmmere og -induktorer

Eltrombopag metaboliseres via mange *pathways*, herunder CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Lægemidler, der hæmmer eller inducerer et enkelt enzym, påvirker med lille sandsynlighed signifikant plasmakoncentrationen af eltrombopag, hvorimod lægemidler, der hæmmer eller inducerer flere enzymer, potentielt kan øge (f.eks. fluvoxamin) eller sænke (f.eks. rifampicin) koncentrationen af eltrombopag.

### HCV-proteasehæmmere

Resultater af interaktion mellem lægemidler i et farmakokinetisk studie viste at co-administration med gentagne doser af boceprevir 800 mg hver 8. time eller telaprevir 750 mg hver 8. time med en enkelt dosis af eltrombopag 200 mg ikke ændrede plasmaeksponeringen af eltrombopag til en grad, der var klinisk signifikant.

### Lægemidler til behandling af ITP

I kliniske studier er følgende lægemidler anvendt i kombination med eltrombopag til behandling af ITP: Kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin, intravenøs immunglobulin (IVIG) og anti-D immunglobulin. Trombocytallet skal monitoreres, når eltrombopag kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP, for at undgå, at trombocytallet falder uden for det anbefalede interval (se pkt. 4.2).

## Interaktion med fødevarer

Administration af eltrombopag som tabletter eller pulver til oral suspension sammen med et calciumrigt måltid (f.x et måltid, der indeholdt mejeriprodukter) reducerede eltrombopags  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{max}$  i plasma signifikant. Modsat ændrede administration af eltrombopag 2 timer før eller 4 timer efter et calciumrigt måltid eller sammen med fødevarer med lavt calciumindhold [ $< 50$  mg calcium] ikke plasma-eltrombopageksponeringen i klinisk betydende omfang (se pkt. 4.2).

Administration af en enkelt 50 mg dosis eltrombopag i tabletform med et kalorierigt, fedtrigt standardmorgenmåltid, som inkluderede mælkeprodukter, reducerede det gennemsnitlige  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag i plasma med 59 % og den gennemsnitlige  $C_{max}$  med 65 %.

Administration af en enkelt 25 mg dosis eltrombopag som pulver til oral suspension med et calciumrigt måltid med moderat fedt- og kalorieindhold reducerede det gennemsnitlige  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag i plasma med 75 % og den gennemsnitlige  $C_{max}$  med 79 %. Dette fald i eksponering blev formindsket, når en enkelt 25 mg dosis eltrombopag pulver til oral suspension blev administreret 2 timer før et calciumrigt måltid (gennemsnitlig  $AUC_{0-\infty}$  faldt med 20 % og gennemsnitlig  $C_{max}$  med 14 %).

Calciumfattige fødevarer ( $< 50$  mg calcium), herunder frugt, mager skinke, oksekød og ikke-beriget (ikke tilsat calcium, magnesium eller jern) frugtjuice, ikke-beriget sojamælk og ikke-beriget korn påvirkede ikke plasmaeksponeringen for eltrombopag i signifikant grad uanset kalorie- og fedtindhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af eltrombopag til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Revolade skal ikke anvendes under graviditet.

### Kvinder i den fertile alder/kontraktion hos mænd og kvinder

Revolade bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion.

### Amning

Det er ukendt, om eltrombopag/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eltrombopag sandsynligvis udskilles i mælk (se pkt. 5.3), og en risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Revolade skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Fertiliteten blev ikke påvirket hos hanrotter eller hunrotter ved eksponeringer, der kunne sammenlignes med eksponeringerne hos mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Eltrombopag påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og indflydelsen af bivirkninger fra eltrombopag, herunder svimmelhed og mangel på agtpågivenhed, skal tages i betragtning, når det overvejes om patienten er i stand til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft samt motoriske og kognitive evner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af bivirkningsprofilen

#### Immun trombocytopeni hos voksne og pædiatriske patienter

Sikkerheden af Revolade blev vurderet hos voksne patienter (N = 763) på baggrund af de samlede data fra de dobbeltblindede, placebokontrollerede studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 patienter blev eksponeret til Revolade og 179 til placebo, foruden data fra de afsluttede åbne studier (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 (se pkt. 5.1). Patienterne fik forsøgsmedicinen i op til 8 år (i EXTEND). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede kvalme, diarré, forhøjet alaninaminotransferase og rygsmerter.

Sikkerheden af Revolade hos pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med tidligere behandlet ITP er blevet undersøgt i to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var et to-delt, dobbeltblindet og åbent, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i op til 13 uger i den randomiserede periode af studiet. PETIT (TRA108062) var et tre-delt, forskudt kohorte, kombineret ublindt og dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik Revolade (n = 44) eller placebo (n = 21) i op til 7 uger. Bivirkningsprofilen var sammenlignelig med profilen set for voksne med nogle yderligere bivirkninger. Disse er markeret med ♦ i tabellen nedenfor. De mest almindelige bivirkninger I pædiatriske ITP patienter i alderen 1 år og ældre (≥ 3 % og større end placebo) var øvre luftvejsinfektion, nasofaryngitis, hoste, pyreksi, mavesmerter, orofaryngeale smerter, tandpine, og rinorré.

#### Trombocytopeni med HCV infektion hos voksne patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier til vurdering af effekten og sikkerheden af Revolade hos trombocytopeniske patienter med HCV infektion, som var egnede til opstart af antiviral behandling. Sikkerhedspopulationen i HCV-studierne bestod alle af randomiserede patienter som fik dobbeltblindet forsøgsmedicin i 2. del af ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebo-behandling n = 232) og ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebo-behandling n = 252). Patienterne er analyseret i henhold til den behandling de har fået (total dobbeltblindet sikkerhedspopulation, Revolade n = 955 og placebo n = 484). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede hovedpine, anæmi, nedsat appetit, hoste, kvalme, diarré, hyperbilirubinæmi, alopeci, pruritus, myalgi, pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser og ødemer.

#### Svær aplastisk anæmi hos voksne patienter

Revolades sikkerhed ved svær aplastisk anæmi er vurderet i et åbent enkeltgruppestudie (N = 43), i hvilket 11 patienter (26 %) blev behandlet i > 6 måneder, og 7 patienter (16 %) blev behandlet i > 1 år (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede hovedpine, svimmelhed, hoste, orofaryngeale smerter, rinorré, kvalme, diarré, mavesmerter, forhøjede transaminaser, arthralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, træthed og pyreksi.

## Liste over bivirkninger

Bivirkningerne fra ITP-studierne i voksne (n = 763), de pædiatriske ITP-studier (N = 171), HCV-studierne (n = 1 520), SAA-studierne (N = 43) og rapporterne efter markedsføring er angivet herunder i henhold til MedDRA systemorganklasser og hyppighed. Bivirkningerne er opstillet efter frekvens inden for hver systemorganklasse med den mest hyppige først. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er baseret på the følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### ITP-studie population

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasopharyngitis*, infektion i de øvre luftveje*
	Almindelig	Pharyngitis, influenza, herpes labialis, pneumoni, sinusitis, tonsillitis, infektion i luftvejene, gingivitis
	Ikke almindelig	Hudinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Rektosigmoid cancer
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, nedsat hæmoglobin, reduceret antal hvide blodlegemer
	Ikke almindelig	Anisocytose, hæmolytisk anæmi, myelocytose, forhøjet båndneutrofilantal, tilstedeværelse af myelocytter, forhøjet trombocytantal, forhøjet hæmoglobin
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypokaliæmi, nedsat appetit, forhøjet urinsyre i blodet
	Ikke almindelig	Anoreksi, urinsyregigt, hypokalcæmi
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser, depression
	Ikke almindelig	Apati, humørsvingninger, grådlibilitet
Nervesystemet	Almindelig	Paræstesi, hypoæstesi, somnolens, migræne
	Ikke almindelig	Tremor, balanceforstyrrelser, dysæstesi, hemiparese, migræne med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, taleforstyrrelser, toksisk neuropati, vaskulær hovedpine
Øjne	Almindelig	Øjentørhed, sløret syn, øjensmerter, nedsat skarpsyn
	Ikke almindelig	Lentikulær uklarhed, bygningsfejl, kortikal katarakt, øget tåresekretion, retinal blødning, retinal pigment epitheliopati, forringet syn, unormale tests for skarpsyn, blefaritis, keratokonjunktivitis sicca
Øre og labyrint	Almindelig	Øresmerter, svimmelhed (vertigo)
Hjerte	Ikke almindelig	Takykardi, akut myokardieinfarkt, kardiovaskulære sygdomme, cyanose, sinus takykardi, QT-forlængelse ved EKG



Vaskulære sygdomme	Almindelig	Dyb venetrombose, hæmatomer, hedeture
	Ikke almindelig	Emboli, overfladisk tromboflebitis, rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste <sup>♦</sup>
	Almindelig	Orofaryngeal smerte <sup>♦</sup> , rinoré <sup>♦</sup>
	Ikke almindelig	Pulmonal emboli, pulmonalt infarkt, nasalt ubehag, orofaryngeale blærer, sinusforstyrrelse, søvnapnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré
	Almindelig	Mundsår, tandpine <sup>♦</sup> , opkast, abdominalsmerter <sup>*</sup> , blødning fra munden, flatulens <sup>*</sup> Meget almindelig hos pædiatrisk patienter med ITP
	Ikke almindelig	Mundtørhed, glossodyn, abdominal ømhed, misfarvet fæces, madforgiftning, hyppig afføring, hæmatemese, oral ubehag
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase <sup>†</sup>
	Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase <sup>†</sup> , hyperbilirubinæmi, unormal hepatisk funktion
	Ikke almindelig	Kolestasis, hepatisk læsion, hepatitis, lægemiddelinduceret leverskade
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, hårtab, hyperhidrose, generaliseret kløe, petekkier
	Ikke almindelig	Urticaria, dermatose, koldsved, erytem, melanose, pigmentfejl, ændret hudfarve, hudeksfoliation
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Rygsmarter
	Almindelig	Muskelsmerter, muskelspasmer, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter
	Ikke almindelig	Muskelsvaghed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Proteinuri, forhøjet kreatinin i blodet, trombotisk mikroangiopati med nyresvigt <sup>‡</sup>
	Ikke almindelig	Nyresvigt, leukocyturi, lupus nefritis, nykturi, forhøjet urinstof i blodet, forhøjet protein/kreatinin-ratio i urinen
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pyreksi <sup>*</sup> , brystsmarter, asteni <sup>*</sup> Meget almindelig hos pædiatrisk patienter med ITP
	Ikke almindelig	Varmefølelse, blødning ved punktur af blodkar, anspændthed, sårinflammation, utilpashed, følelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alkalisk fosfatase
	Ikke almindelig	Forhøjet albumin i blodet, forhøjet total protein, nedsat albumin i blodet, forhøjet pH i urinen
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Solskoldning

<sup>♦</sup> Yderligere bivirkninger observeret i pædiatriske studier (i alderen 1 til 17 år).

<sup>†</sup> Forhøjet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan forekomme samtidig, men med en lavere frekvens

<sup>‡</sup> Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer akut nyreskade og nyresvigt

**Population i HCV-studierne (i kombination med antiviral interferon og ribavirin behandling)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, nasopharyngitis, influenza, herpes labialis
	Ikke almindelig	Gastroenteritis, pharyngitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Malign levertumor
Blod- og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi
	Almindelig	Lymfopeni
	Ikke almindelig	Hæmolytisk anæmi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hyperglykæmi, abnormt væggtab
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Depression, angst, søvnforstyrrelser
	Ikke almindelig	Konfusion, agitation
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelser, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, hukommelsesbesvær, paræstesi
Øjne	Almindelig	Katarakt, retinale ekssudater, øjentørhed, okulær icterus, retinal hæmorrhagi
Øre og labyrint	Almindelig	Svimmelhed (vertigo)
Hjerte	Almindelig	Palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø, orofaryngeal smerte, funktionsdyspnø, produktiv hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré
	Almindelig	Opkast, ascites, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, mundtørhed, obstipation, udspilet abdomen, tandpine, stomatitis, gastroøsofageal reflux, hæmorider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer
	Ikke almindelig	Blødning fra øsofagusvaricer, gastritis, aftøs stomatitis
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi, gulsot, lægemiddelinduceret leverskade
	Ikke almindelig	Portal venetrombose, leversvigt

Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Kløe
	Almindelig	Udslæt, tør hud, eksem, kløende udslæt, erytem, hyperhidrose, generaliseret kløe, alopeci
	Ikke almindelig	Hudlæsion, misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden, nattesved
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelsmerter
	Almindelig	Ledsmerter, muskelspasmer, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Trombotisk mikroangiopati med nyresvigt <sup>†</sup> , dysuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser
	Almindelig	Irritabilitet, smerter, utilpashed, reaktion på injektionsstedet, ikke-kardielle smerter i brystkassen, ødem, perifert ødem
	Ikke almindelig	Kløe ved injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, ubehag i brystkassen
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet, vægttab, reduceret antal hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobin, nedsat neutrofil, forhøjet INR (international normaliseret ratio), forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forhøjet blodglukose, nedsat albumin i blodet
	Ikke almindelig	QT-forlængelse ved EKG

<sup>†</sup> Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer oliguri, nyresvigt og nedsat nyrefunktion

## Population i SAA-studierne

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Neutropeni, miltinfarkt
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Jernophobning, nedsat appetit, hypoglykæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst, depression
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Synkope
Øjne	Almindelig	Tørre øjne, katarakt, okulær icterus, sløret syn, nedsat syn, flydere i glaslegemet
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste, orofaryngeale smerter, rinorré
	Almindelig	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, kvalme, gingivalblødning, abdominalsmerter
	Almindelig	Blærer i mundens slimhinde, smerter i munden, opkastning, ubehag i abdomen, obstipation, abdominal distension, dysfagi, misfarvet afføring, opsvulmet tunge, forstyrrelse af den gastrointestinale motilitet, flatulens
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjede aminotransferaser
	Almindelig	Hyperbilirubinæmi, gulsot
	Ikke kendt	Lægemiddelinduceret leverskade* * Der er blevet rapporteret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade hos patienter med ITP og HCV
Hud og subkutane væv	Almindelig	Petekier, udslæt, kløe, urticaria, hudlæsioner, makulært udslæt
	Ikke kendt	Misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer
	Almindelig	Rygsmarter, muskelsmerter, knoglesmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Kromaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed, pyreksi, kulderystelser
	Almindelig	Asteni, perifert ødem, utilpashed
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Trombotiske/tromboemboliske hændelser (TEEs)

I tre kontrollerede og to ikke-kontrollerede kliniske studier blandt voksne patienter med ITP, som fik eltrombopag (n = 446), fik 17 patienter i alt 19 tromboemboliske hændelser, som omfattede (med faldende hyppighed) dyb venetrombose (n = 6), lungeemboli (n = 6), akut myokardieinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2) og emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I et placebo-kontrolleret studie (n = 288, sikkerhedspopulation) efter to ugers behandling forud for invasive indgreb oplevede 6 ud af 143 (4 %) voksne patienter med kronisk leversygdom, der fik eltrombopag, 7 TEEs i det portale venesystem, og 2 ud af 145 (1 %) patienter i placebogruppen oplevede 3 TEEs. Fem ud af de 6 patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede TEE ved et trombocytantal > 200 000 pr. µl.

Der blev ikke identificeret nogen specifikke risikofaktorer hos patienter, der oplevede en TEE, med undtagelse af trombocytal  $\geq 200\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (se pkt. 4.4).

I kontrollerede studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV ( $n = 1\ 439$ ) oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %), som blev behandlet med eltrombopag, en TEE, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebogruppen oplevede TEE. Portal venetrombose var den mest almindelige TEE i begge behandlingsgrupper (2 % af patienterne, som blev behandlet med eltrombopag, i forhold til 1 % for placebo)(se pkt. 4.4). Patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD  $\geq 10$  havde 2-fold større risiko for at få TEEs end dem med højere albumin-niveauer; patienter  $\geq 60$  år havde 2-fold større risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter.

#### Hepatisk dekomensation (anvendelse med interferon)

Patienter med kronisk HCV og cirrose kan have en risiko for hepatisk dekomensation, når de behandles med interferon alfa. I 2 kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV blev der rapporteret hepatisk dekomensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag armen (11 %) end i placebo armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline* var der 3 gange større risiko for hepatisk dekomensation og en øget risiko for at få en dødelig bivirkning sammenlignet med de patienter, med mindre fremskreden sygdom. Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på hepatisk dekomensation (se pkt. 4.4).

#### Hepatotoksicitet

I de kontrollerede kliniske studier med eltrombopag til kronisk ITP sås stigning i ALAT, ASAT og bilirubin i serum (se pkt. 4.4).

Disse fund var oftest lette (grad 1-2), reversible og ikke fulgt af klinisk signifikante symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion. På tværs af de 3 placebo-kontrollerede studier med voksne patienter med kronisk ITP havde 1 patient i placebogruppen og 1 patient i eltrombopag-gruppen et unormalt levertal af grad 4. I to placebokontrollerede studier med pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med kronisk ITP blev der rapporteret ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 4,7 % og 0 % af henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I 2 kontrollerede kliniske studier med patienter med HCV blev der rapporteret ALAT- eller ASAT  $\geq 3$  x ULN hos henholdsvis 34 % i eltrombopag-gruppen og 38 % i placebogruppen. De fleste patienter, der får eltrombopag i kombination med peginterferon/ribavirin, vil opleve indirekte hyperbilirubinæmi. Samlet blev der rapporteret et niveau af totalbilirubin på  $\geq 1,5$  x ULN hos henholdsvis 76 % i eltrombopag-gruppen og 50 % i placebogruppen.

I fase II enkeltgruppestudiet med monoterapi til refraktær SAA, blev der samtidig rapporteret ALAT eller ASAT  $> 3$  x ULN med totalbilirubin (indirekte)  $> 1,5$  x ULN hos 5 % af patienter. Totalbilirubin  $> 1,5$  x ULN forekom hos 14 % af patienterne.

#### Trombocytopeni efter seponering af behandling

I de 3 kontrollerede, kliniske ITP-studier sås et forbigående fald i trombocytallet, efter seponering af behandlingen, til et niveau under udgangsniveauet hos hhv. 8 % i eltrombopag-gruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

### Forhøjet knoglemarvsretikulin

På tværs af programmet var der ingen patienter, der viste tegn på klinisk relevante knoglemarvs-abnormiteter eller kliniske fund, der indikerede en dysfunktion af knoglemarven. Hos et lille antal ITP-patienter blev behandlingen med eltrombopag seponeret pga. knoglemarvsretikulin (se pkt. 4.4).

### Cytogenetiske anomalier

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2 uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. I studiet var den gennemsnitlige tid til en cytogenetisk anomalitet 2,9 måneder.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved *baseline*. Seks patienter havde cytogenetisk anomalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og en patient havde cytogenetisk anomalitet ved måned 6.

### Hæmatologisk malignitet

I det ublindede enkeltgruppestudie med SAA blev tre (7 %) patienter diagnosticeret med MDS efter behandling med eltrombopag. I de to igangværende studier (ELT116826 og ELT116643) er henholdsvis 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) patienter blevet diagnosticeret med MDS eller AML.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosis kan trombocytallet stige voldsomt og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikationer. I tilfælde af en overdosis bør oral administration af et metallisk kation-holdigt præparat overvejes, f.eks. calcium, aluminium eller magnesium, for at chelere eltrombopag og således begrænse absorptionen. Trombocytallet skal følges nøje. Behandlingen med eltrombopag bør påbegyndes igen i overensstemmelse med doserings- og administrationsanbefalingerne (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier blev der rapporteret om én overdosis, hvor en patient indtog 5 000 mg eltrombopag. De rapporterede bivirkninger omfattede et mildt udslæt, forbigående bradykardi, ALAT- og ASAT-forhøjelser samt træthed. Leverenzymen, målt mellem dag 2 og 18 efter indtagelsen, nåede sit maksimum ved 1,6 gange den øvre normalgrænse i ASAT, 3,9 gange den øvre normalgrænse i ALAT og 2,4 gange den øvre normalgrænse i samlet bilirubin. Trombocytallet var 672 000 pr.  $\mu$ l på dag 18 efter indtagelsen, og det maksimale trombocytaltal var 929 000 pr.  $\mu$ l. Alle hændelser forsvandt uden komplikationer efter behandlingen.

Da eltrombopag ikke udskilles i signifikant grad gennem nyrerne, og i høj grad er bundet til plasmaproteiner, forventes hæmodialyse ikke at være en effektiv metode til at forbedre udskillelsen af eltrombopag.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmorrhagisk middel, ATC-kode: B02BX 05.

#### Virkningsmekanisme

TPO, der er den endogene ligand for TPO-R, er det vigtigste cytokin, der indgår i reguleringen af megakaryopoiesen og produktionen af trombocytter. Eltrombopag interagerer med det transmembrane område af den humane TPO-R og initierer en signaleringskaskade. Denne signaleringskaskade ligner, men er ikke identisk med, signalkaskaden for det endogene TPO inklusive proliferation og differentiering fra knoglemarvens stamceller.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Studier med immun (primær) trombocytopeni (ITP)

Sikkerheden af og effekten ved eltrombopag er vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede fase III-studier; RAISE (TRA102537) og TRA100773B samt i to ublindede studier; REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325). Studierne er udført med voksne patienter med tidligere behandlet ITP. Samlet set blev eltrombopag givet til 277 ITP-patienter i mindst 6 måneder og 202 patienter i mindst 1 år. Fase II enkeltgruppestudiet TAPER (CETB115J2411) evaluerede sikkerhed og effekt af eltrombopag og dets evne til at inducere vedvarende respons efter seponering af behandlingen i 105 voksne ITP-patienter med recidiv eller manglende respons på førstelinje kortikosteroidbehandling.

##### *Dobbeltblindede, placebokontrollerede studier*

###### RAISE:

197 ITP-patienter blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 135) mod placebo (n = 62). Patienterne blev randomiseret på baggrund af splenektomi-status, om de tog ITP-lægemidler ved udgangsniveauet og trombocytaltallet ved udgangsniveauet. Eltrombopag-dosis blev justeret i løbet af behandlingsperioden på 6 måneder ud fra den enkeltes trombocytaltal. Alle patienter begyndte med 50 mg eltrombopag. Fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen blev 15-28 % af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag fastholdt på ≤ 25 mg og 29-53 % på 75 mg.

Endvidere kunne patienterne trække deres anden ITP-medicin ned og modtog "rescue"-medicin ud fra den lokale standardbehandling. Mere end halvdelen af alle patienter i hver behandlingsgruppe havde tidligere fået ≥ 3 ITP-behandlinger, og 36 % af patienterne var tidligere splenektomerede.

Mediantrombocytaltallet ved udgangsniveauet var 16 000 pr. µl i begge behandlingsgrupper, og i eltrombopag-gruppen blev mediantrombocytaltallet fastholdt over 50 000 pr. µl ved alle besøg fra dag 15; i modsætning hertil forblev mediantrombocytaltallet i placebogruppen < 30 000 pr. µl gennem hele studiet.

Et trombocytaltalrespons mellem 50 000 - 400 000 pr. µl uden "rescue"-behandling, blev opnået hos signifikant flere patienter i eltrombopag-behandlingsgruppen i den 6 måneder lange behandlingsperiode (p < 0,001). 54 % af patienterne, der blev behandlet med eltrombopag, og 13 % af de placebobehandlede patienter nåede dette responsniveau efter 6 ugers behandling. Et lignende trombocytalrespons blev bibeholdt i hele studieperioden, svarende til at 52 % og 16 % af patienterne responderede ved afslutningen af den 6 måneders lange behandlingsperiode.

**Tabel 4 Sekundære effektresultater fra RAISE**

	Eltrombopag n = 135	Placebo n = 62
De væsentligste sekundære endepunkter		
Antal kumulative uger med trombocytal på $\geq 50\ 000 - 400\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ , middelværdi (standardafvigelse)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienter med $\geq 75\ %$ af målingerne i det tilsigtede interval ( $50\ 000 - 400\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ ), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	< 0,001	
Patienter med blødning (WHO niveau 1-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,012	
Patienter med blødning (WHO niveau 2-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,002	
Behov for "rescue"-behandling, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,001	
Patienter, der modtager ITP-behandling ved udgangsniveauet (n)	63	31
Patienter, som forsøgte at reducere eller stoppe med udgangsniveau-behandlingen, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,016	

a Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

b 21 ud af 63 patienter (33 %), der blev behandlet med eltrombopag, og som tog et ITP-lægemiddel ved udgangsniveauet, stoppede alle udgangsniveau-ITP-lægemidler permanent.

Ved udgangsniveauet rapporterede mere end 70 % af ITP-patienterne i hver behandlingsgruppe om blødning (WHO-niveau 1-4) og mere end 20 % om klinisk signifikant blødning (WHO-niveau 2-4). Andelen af eltrombopag-behandlede patienter med blødning (niveau 1-4) og klinisk signifikant blødning (niveau 2-4) faldt fra udgangsniveauet med ca. 50 % fra dag 15 til afslutningen af behandlingen, i hele behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære endepunkt var andelen af respondenter, der blev defineret som ITP-patienter, der oplevede en stigning i trombocytal til  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  på dag 43 fra et udgangsniveau på  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . Patienter, som trak sig ud før tid pga. et trombocytal på  $> 200\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , ansås for at være respondenter, mens de der ophørte af andre grunde ansås for at være ikke-respondenter uanset trombocytal. I alt 114 patienter med tidligere behandlet ITP blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 76) mod placebo (n = 38).



**Tabel 5 Effekteresultater fra TRA100773B**

	Eltrombopag n = 74	Placebo n = 38
De væsentligste primære endepunkter		
Egnet til effektanalyse, n	73	37
Patienter med trombocytal på $\geq 50\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ efter op til 42 dages administration (sammenlignet med et udgangsniveau på $< 30\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	< 0,001	
De væsentligste sekundære endepunkter		
Patienter med blødningmåling på dag 43, n	51	30
Blødning (WHO-niveau 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,029	

a Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

Både i RAISE- og TRA100773B-studierne var responset på eltrombopag ved randomisering, i forhold til placebo, det samme, uanset anvendelsen af ITP-lægemidler, splenektomi-status og trombocytal ved udgangsniveau ( $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $> 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ).

I RAISE- og TRA100773B-studierne, i subgruppen af ITP-patienter med et trombocytal ved udgangsniveau på  $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , nåede mediantrombocytallet ikke det tilsigtede niveau ( $> 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ), selvom 43 % af disse eltrombopag-behandlede patienter responderede efter 6 uger behandling i begge studier. Herudover responderede 42 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet, med et trombocytal ved udgangsniveau på  $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , ved udgangen af den 6 måneders behandlingsperiode. 42 til 60 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet fik 75 mg fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen.

#### Åbne ikke-kontrollerede studier

##### REPEAT (TRA108057):

Dette åbne studie med gentagne doser (3 cykler á 6 ugers behandling efterfulgt af 4 uger uden behandling) viste, at episodisk anvendelse med flere behandlinger med eltrombopag ikke har påvist mangel på respons.

##### EXTEND (TRA105325):

I dette forlængede, åbne studie blev eltrombopag givet til 302 ITP-patienter; 218 patienter gennemførte 1 år, 180 gennemførte 2 år, 107 gennemførte 3 år, 75 gennemførte 4 år, 34 gennemførte 5 år og 18 gennemførte 6 år. Det mediane trombocytal ved *baseline* var  $19\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  før administration af eltrombopag. Det mediane trombocytal ved 1, 2, 3, 4, 5, 6, og 7 år i studiet var hhv.  $85\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $85\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $105\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $64\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $119\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $76\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

##### TAPER (CETB115J2411):

Dette var et enkeltgruppe fase II-studie, som inkluderede ITP-patienter, der efter behandlingssvigt med førstelinje kortikosteroider blev behandlet med eltrombopag uafhængigt af tid siden diagnose. Sammenlagt 105 patienter blev inkluderet i studiet og opstartede behandling med 50 mg eltrombopag en gang dagligt (25 mg en gang dagligt for patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse). Eltrombopag-dosis blev justeret undervejs i behandlingsperioden baseret på individuelle trombocytal med målet at opnå et trombocytal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ .

Af de 105 patienter, som blev inkluderet i studiet og blev behandlet med mindst én dosis af eltrombopag, fuldførte 69 patienter (65,7 %) behandlingen, og 36 patienter (34,3 %) afbrød behandlingen før tid.

### Analyse af vedvarende respons efter behandling

Det primære endepunkt var andelen af patienter med vedvarende respons efter behandling ved 12. måned. Patienter, som opnåede et trombocytaltal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  og opretholdt et trombocytaltal på ca.  $100\ 000/\mu\text{l}$  i 2 måneder (ingen målinger under  $70\ 000/\mu\text{l}$ ), egnede sig til nedtrapning af eltrombopag og seponering af behandling. For at kunne blive betragtet som at have opnået et vedvarende respons efter behandling, skulle en patient opretholde et trombocytaltal på  $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ , uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi i 12 måneder under både nedtrapningsperioden og efter seponering af behandling.

Varigheden af nedtrapning blev individualiseret afhængig af startdosis og patientens respons. Såfremt trombocytaltallet var stabilt, anbefalede nedtrapningsskemaet dosisreduktioner på 25 mg hver anden uge. Efter den daglige dosis havde været reduceret til 25 mg i 2 uger, blev dosen på 25 mg kun administreret hver anden dag i 2 uger indtil seponering af behandling. For patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse blev nedtrapningen udført i mindre reduktioner af 12,5 mg hver anden uge. Hvis der skete et tilbagefald (defineret som et trombocytaltal  $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ), blev patienterne tilbudt et nyt forløb med eltrombopag med en passende startdosis.

89 patienter (84,8 %) opnåede et komplet respons (trombocytaltal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ) (trin 1, tabel 6) og 65 patienter (61,9 %) kunne opretholde det komplette respons i mindst 2 måneder uden trombocytaltal under  $70\ 000/\mu\text{l}$  (trin 2, tabel 6). 44 patienter (41,9 %) kunne trappes ned på eltrombopag indtil seponering af behandling og samtidig opretholde et trombocytaltal  $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$  uden tilfælde af blødning eller brug af "rescue"-terapi (trin 3, tabel 6).

Studiet opnåede det primære formål ved at påvise, at eltrombopag var i stand til at inducere vedvarende respons efter behandling, uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi, i 32 af de 105 inkluderede patienter (30,5 %;  $p < 0.0001$ ; 95 % CI: 21,9, 40,2) ved 12. måned (trin 4, tabel 6). Ved 24. måned opretholdt 20 af de 105 inkluderede patienter vedvarende respons efter behandling uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi (trin 5, tabel 6).

Medianvarigheden af vedvarende respons efter seponering af behandling ved 12. måned var 33,3 uger (min-max: 4-51), og medianvarigheden af vedvarende respons efter seponering af behandling ved 24. måned var 88,6 uger (min-max: 57-107).

12 patienter oplevede manglende respons efter nedtrapning og seponering af eltrombopag behandling. 8 af disse genstartede eltrombopag, og 7 heraf genoprettede respons.

Under den 2-årige opfølgingsperiode oplevede 6 ud af 105 patienter (5,7 %) tromboemboliske hændelser, hvoraf 3 patienter (2,9 %) oplevede dyb venetrombose, 1 patient (1,0 %) oplevede superficiel venetrombose, 1 patient (1,0 %) oplevede sinus cavernosus-trombose, 1 patient (1,0 %) oplevede en cerebrovaskulær ulykke, og 1 patient (1,0 %) oplevede lungeemboli. Af de 6 patienter oplevede 4 patienter tromboemboliske hændelser, der blev rapporteret som værende af 3. grad eller værre, og 4 patienter oplevede tromboemboliske hændelser, som blev rapporteret som værende alvorlige. Ingen fatale tilfælde blev rapporteret.

20 ud af 105 patienter (19,0 %) oplevede milde til alvorlige blødningshændelser under behandlingen, før nedtrapning blev påbegyndt. 5 ud af 65 patienter (7,7 %), som begyndte nedtrapning, oplevede milde til moderate blødningshændelser undervejs i nedtrapningen. Ingen alvorlige blødningshændelser indtrådte under nedtrapning. Af de patienter, som nedtrappede og seponerede eltrombopag behandlingen, oplevede 2 ud af 44 patienter (4,5 %) milde til moderate blødningshændelser efter seponering af behandling inden den 12. måned. Ingen alvorlige blødningshændelser indtrådte under denne periode. Ingen af patienterne, som fik seponeret eltrombopag og indgik i den 2-årige opfølgingsperiode, oplevede blødningshændelser i løbet af det 2. år. 2 fatale intrakranielle blødningshændelser blev rapporteret under den 2-årige opfølgingsperiode. Begge hændelser indtrådte under behandling og ikke i sammenhæng med nedtrapning. Hændelserne blev ikke betragtet som værende relateret til studiebehandlingen.

Den samlede sikkerhedsanalyse er konsistent med tidligere rapporteret data og risk/benefit-vurderingen forbliver uændret ved brugen af eltrombopag hos patienter med ITP.

**Tabel 6 Andel af patienter med vedvarende respons efter behandling ved 12. måned og ved 24. måned (fuldstændigt analysedatasæt) i TAPER**

	Alle patienter N=105		Test af hypotese	
	n (%)	95 % CI	p-værdi	Reject H0
Trin 1: Patienter, som opnåede trombocytal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ mindst én gang	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Trin 2: Patienter, som kunne opretholde stabilt trombocytal i 2 måneder efter at have opnået $100\ 000/\mu\text{l}$ (ingen tal $< 70\ 000/\mu\text{l}$ )	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Trin 3: Patienter, som var i stand til at nedtrappe eltrombopag indtil seponering af behandling og opretholde trombocytal $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Trin 4: Patienter med vedvarende respons efter behandling til 12. måned, som kunne opretholde trombocytal på $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$< 0,0001^*$	Ja
Trin 5: Patienter med vedvarende respons efter behandling fra 12. måned til 24. måned, som kunne opretholde trombocytal på $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Det totale antal patienter i behandlingsgruppen. Dette er denominatoren for procent (%) beregning.

n: Antal patienter i den tilsvarende kategori.

Konfidensintervallet(CI) på 95 % for frekvensdistributionen blev beregnet vha. Clopper-Pearson eksakt-metoden.

Clopper-Pearson test blev brugt til at teste om andelen af respondenter var  $> 15\ %$ . CI og p-værdier er rapporteret.

\* Indikerer statistisk signifikans (enkeltsidet) på 0,05 signifikansniveau.

#### Analyse af resultaterne af behandlingsrespons over tid siden ITP-diagnose

En ad-hoc analyse blev udført på de  $n=105$  patienter over tid siden ITP-diagnose for at vurdere eltrombopag-respons på tværs af fire forskellige ITP-kategorier over tid siden diagnose (nyligt diagnosticeret ITP  $< 3$  måneder, persisterende ITP 3 til  $< 6$  måneder, persisterende ITP 6 til  $\leq 12$  måneder, og kronisk ITP  $> 12$  måneder). 49 % af patienterne ( $n=51$ ) havde en ITP-diagnose på  $< 3$  måneder, 20 % ( $n=21$ ) på 3 til  $< 6$  måneder, 17 % ( $n=18$ ) på 6 til  $\leq 12$  måneder og 14 % ( $n=15$ ) på  $> 12$  måneder.

Frem til skæringsdatoen (22-Okt-2021) fik patienterne eltrombopag i en median (Q1-Q3) varighed på 6,2 måneder (2,3-12,0 måneder). Det mediane (Q1-Q3) trombocytal var  $16\ 000/\mu\text{l}$  (7 800-28 000/ $\mu\text{l}$ ).

Trombocytalrespons, defineret som trombocytal  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  mindst en gang ved uge 9 uden "rescue"-terapi, blev opnået i 84 % (95 % CI: 71 % til 93 %) af nydiagnosticerede ITP-patienter, 91 % (95 % CI: 70 % til 99 %) og 94 % (95 % CI: 73 % til 100 %) af persisterende ITP-patienter (dvs. med henholdsvis ITP-diagnose i 3 til  $< 6$  måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og i 87 % (95 % CI: 60 % til 98 %) af kroniske ITP-patienter.

Forekomsten af komplet respons, defineret som trombocytal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  mindst en gang ved uge 9 uden "rescue"-terapi, var 75 % (95 % CI: 60 % til 86 %) for nydiagnosticerede ITP-patienter, 76 % (95 % CI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % CI: 47 % til 90 %) for persisterende ITP-patienter (ITP-diagnose henholdsvis 3 til  $< 6$  måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og 87 % (95 % CI: 60 % til 98 %) for kroniske ITP-patienter.

Forekomsten af vedvarende respons, defineret som trombocytantal  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  for mindst 6 ud af 8 konsekutive vurderinger uden "rescue"-terapi i løbet af de første 6 måneder af studiet, var 71 % (95 % CI: 56 % til 83 %) i nydiagnosticerede ITP-patienter, 81 % (95 % CI: 58 % til 95 %) og 72 % (95 % CI: 47 % til 90,3 %) i persisterende ITP-patienter (ITP-diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og 80 % (95 % CI: 52 % til 96 %) i kroniske ITP-patienter.

Ved vurdering med WHO's blødningsskala varierede andelen af nydiagnosticerede og persisterende ITP-patienter uden blødning efter/ved udgangen af uge 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kroniske ITP-patienter var det 93 % sammenlignet med 73 % ved baseline.

Eltrombopags sikkerhed var konsistent på tværs af alle ITP-kategorier og på linje med dets kendte sikkerhedsprofil.

Der er ikke udført kliniske studier, der sammenligner eltrombopag med andre behandlingsmuligheder (f.eks. splenektomi). Den langsigtede sikkerhed af eltrombopag bør overvejes, før behandlingen påbegyndes.

#### *Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)*

Eltrombopags sikkerhed og effekt hos pædiatriske patienter er blevet undersøgt i to studier.

#### TRA115450 (PETIT2):

Det primære endepunkt var vedvarende respons, defineret som den andel af patienterne, der fik eltrombopag, og som sammenlignet med placebo, opnåede trombocytantal  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i mindst 6 ud af 8 uger (uden brug af redningsmedicin), mellem uge 5 og 12 i løbet af den dobbeltblindede randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med kronisk ITP i mindst 1 år og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling eller var ikke i stand til at fortsætte med andre ITP-behandlinger af en medicinsk årsag og havde trombocytantal  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . Tooghalvfems patienter blev randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Eltrombopagdosens justering kunne justeres ud fra individuelle trombocytantal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopagpatienterne (40 %) sammenlignet med placebo-patienterne (3 %) det primære endepunkt (Odds Ratio: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9]  $p < 0,001$ ), og resultaterne var omtrent ens på tværs af de tre alderskohorter (tabel 7).

**Tabel 7 Vedvarende trombocytresponstrater efter alderskohorte hos pædiatriske patienter med kronisk ITP**

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

Statistisk set havde færre eltrombopagpatienter behov for redningsmedicin under den randomiserede periode sammenlignet med placebo-patienterne (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29],  $p = 0,032$ ).

Ved baseline rapporterede 71 % af patienterne i eltrombopag-gruppen og 69 % i placebo-gruppen om nogen form for blødning (WHO grad 1-4). Ved uge 12 var andelen af eltrombopagpatienter, der rapporterede om nogen form for blødning, faldet til halvdelen af baselineværdien (36 %). Til sammenligning var der ved uge 12 55 % af placebo-patienterne, der rapporterede om nogen form for blødning.

Patienterne fik først lov til at reducere eller afbryde deres baseline ITP-behandling under studiets åbne fase, og 53 % (8/15) af patienterne kunne reducere (n = 1) eller afbryde (n = 7) baseline ITP-behandlingen, hovedsagelig kortikosteroider, uden behov for redningsmedicin.

TRA108062 (PETIT):

Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede trombocytal  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  mindst én gang mellem uge 1 og 6 i den randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med ITP mindst 6 måneder tidligere og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling med trombocytal  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . I studiets randomiserede del blev patienterne randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 45) eller placebo (n = 22). Eltrombopag-dosen kunne justeres ud fra individuelle trombocytal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopagpatienterne (62 %) sammenlignet med placebo-patienterne (32 %) det primære endepunkt (Odds Ratio: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Der blev observeret vedvarende respons hos 50 % af de initiale respondenter i løbet af 20 ud af 24 uger i PETIT 2 studiet og 15 ud af 24 uger i PETIT studiet.

### Studier omhandlende trombocytopeni ved kronisk hepatitis C

Effekt og sikkerhed ved eltrombopag i behandling af trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede studier. I ENABLE 1 blev der benyttet peginterferon alfa-2a plus ribavirin som antiviral behandling, og i ENABLE 2 blev der benyttet peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Patienterne fik ikke direkte virkende antivirale midler. I begge studier blev patienter med et trombocytal på  $< 75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  inkluderet og stratificeret efter trombocytal ( $< 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  til  $< 75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ), HCV-RNA ved screeningen ( $< 800\ 000$  IE/ml og  $\geq 800\ 000$  IE/ml) og HCV-genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Sygdomskarakteristika ved udgangsniveauet var tilsvarende i begge studier og var overensstemmende med en patientpopulation med HCV og kompenseret cirrose. Størstedelen af patienterne var HCV-genotype 1 (64 %) og havde brodannende fibrose/cirrose. 31 % af patienterne var tidligere blevet behandlet for HCV, primært med pegyleret interferon plus ribavirin. Det mediane trombocytal ved *baseline* var 59 500 pr.  $\mu\text{l}$  i begge behandlingsgrupper: 0,8 %, 28 % og 72 % af de rekrutterede patienter havde trombocytal på hhv.  $< 20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $< 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

Studierne bestod af to faser – en fase før antiviral behandling og en fase med antiviral behandling. I fasen før antiviral behandling fik patienterne ublindt eltrombopag med henblik på at øge trombocytallet til  $\geq 90\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i ENABLE 1 og til  $\geq 100\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i ENABLE 2. Mediantiden til opnåelse af det tilsigtede trombocytal på  $\geq 90\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (ENABLE 1) eller  $\geq 100\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (ENABLE 2) var 2 uger.

Det primære endepunkt i begge studier var opretholdt virologisk respons (SVR), der blev defineret som procentdel af patienter uden påviselig HVC-RNA 24 uger efter, at den planlagte behandlingsperiode var afsluttet.

I begge HCV-studier opnåede en signifikant større andel af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag (n = 201, 21 %), SVR sammenlignet med de patienter, der fik placebo (n = 65, 13 %) (se tabel 8). Stigningen i andelen af patienter, der opnåede SVR, var overensstemmende på tværs af alle undergrupper i de randomiserede strata (*baseline* trombocytal ( $< 50\ 000$  vs.  $> 50\ 000$ ), virusbelastning ( $< 800\ 000$  IE/ml vs.  $\geq 800\ 000$  IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6).

**Tabel 8 Virologisk respons hos patienter med HCV i ENABLE 1 og ENABLE 2**

	Samlede data		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Patienter, der opnåede det tilsigtede trombocytaltal og indledte antiviral behandling <sup>c</sup>	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
<b>Samlet antal patienter, der indtrådte i fasen med antiviral behandling</b>	<b>n = 956</b>	<b>n = 485</b>	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
	% patienter, der opnåede virologisk respons					
<b>Samlet SVR<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotype</i>						
Genotype 2/3	35	25	35	25	34	25
Genotype 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminniveauer<sup>f</sup></i>						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>MELD score<sup>f</sup></i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 µg én gang ugentligt i 48 uger for genotyperne 1/4/6; i 24 uger genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1.200 mg daglig fordelt på 2 orale doser).
- b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg én gang ugentligt i 48 uger for genotype 1/4/6; i 24 uger for genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1.400 mg oralt fordelt på 2 doser).
- c Det tilsigtede trombocytaltal var ≥ 90 000 pr. µl i ENABLE 1 og ≥ 100 000 pr. µl i ENABLE 2. I ENABLE 1 blev 1 682 patienter randomiseret til den antivirale behandling, 2 patienter trak dog deres indvilligen tilbage inden opstart af den antivirale behandling.
- d *p*-værdi på < 0,05 for eltrombopag i forhold til placebo.
- e 64 % af patienterne, der deltog i ENABLE 1 og ENABLE 2, var genotype 1.
- f Post-hoc-analyser

Andre sekundære fund i studierne inkluderede følgende: Signifikant færre patienter behandlet med eltrombopag fik seponeret den antivirale behandling før tid sammenlignet med placebo (45 % i forhold til 60 %, *p* = < 0,0001). En større andel af patienterne behandlet med eltrombopag krævede ikke dosisreduktion af den antivirale behandling sammenlignet med placebo (45 % i forhold til 27 %). Behandling med eltrombopag udsatte og reducerede antallet af dosisreduktioner af peginterferon.

## Svær aplastisk anæmi

Eltrombopag er undersøgt i et åbent enkeltgruppe, enkeltcenterstudie med 43 patienter med svær aplastisk anæmi med refraktær trombocytopeni efter mindst en tidligere immunsuppressiv behandling (IST), som havde et trombocytaltal  $\leq 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

Hovedparten af patienterne, 33 (77 %), blev betragtet som havende ”primær refraktær sygdom”, der defineres som ingen tidligere tilstrækkelige respons på immunsuppressiv behandling for nogen celletyper. De resterende 10 patienter havde ikke tilstrækkeligt trombocytrespons på tidligere behandlinger. Alle 10 patienter havde tidligere fået mindst to immunsuppressive behandlingsregimer, og 50 % havde tidligere fået mindst tre immunsuppressive behandlingsregimer. Patienter med diagnosen Fanconis anæmi, infektion, som ikke reagerede på passende behandling, eller neutrofil PNH-klonstørrelse på  $\geq 50$  % blev udelukket fra at deltage.

Ved *baseline* var det mediane trombocytaltal  $20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , hæmoglobin var  $8,4$  g/dl, ANC var  $0,58 \times 10^9/\text{l}$ , og det absolutte retikulocytaltal var  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . 86 % af patienterne var afhængige af erythrocyttransfusion, og 91 % var afhængige af trombocyttransfusion. Hovedparten af patienterne (84 %) havde tidligere fået mindst to immunsuppressive behandlinger. Tre patienter havde cytot genetiske anomalier ved *baseline*.

Det primære endepunkt var hæmatologisk respons vurderet efter 12 ugers behandling med eltrombopag. Hæmatologisk respons blev defineret som opfyldelse af et eller flere af følgende kriterier: 1) stigning i trombocytaltallet til  $20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  over *baseline* eller stabile trombocytaltal med transfusionsafhængighed i mindst 8 uger; 2) stigning i hæmoglobin på  $> 1,5$  g/dl eller reduktion på  $\geq 4$  enheder af erythrocyttransfusioner i 8 på hinanden følgende uger; 3) stigning i det absolutte neutrofilantal (ANC) på 100 % eller stigning i ANC på  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Den hæmatologiske responsrate var 40 % (17/43 patienter; 95 % CI 25-56), størstedelen var unilineære respons (13/17; 76 %), mens der var 3 bilineære og 1 trilineært respons i uge 12. Eltrombopag blev seponeret efter 16 uger, hvis der ikke blev observeret noget hæmatologisk respons eller transfusionsafhængighed. Responderende patienter fortsatte behandlingen i en forlængelsesfase af studiet. I alt indgik 14 patienter i studiets forlængelsesfase. Ni af disse patienter opnåede et multilineært respons, 4 af de 9 forblev i behandling, og 5 trappede ud af behandling med eltrombopag og fastholdt responset (median opfølgning: 20,6 måneder, interval: 5,7 til 22,5 måneder). De resterende 5 patienter afbrød behandlingen, tre på grund af tilbagefald ved 3. månedersbesøget i forlængelsesfasen.

Under behandlingen med eltrombopag blev 59 % (23/39) uafhængige af trombocyttransfusion (28 dage uden trombocyttransfusion), og 27 % (10/37) blev uafhængige af erythrocyttransfusion (56 dage uden erythrocyttransfusion). Den længste periode uden transfusion af trombocytter for ikke-responderter var 27 dage (median). Den længste periode uden transfusion af trombocytter for responderter var 287 dage (median). Den længste periode uden transfusion af erythrocytter for ikke-responderter var 29 dage (median). Den længste periode uden transfusion af erythrocytter for responderter var 266 dage (median).

Over 50 % af de responderende patienter, som var transfusionsafhængige ved *baseline*, havde en reduktion på  $> 80$  % for transfusion af både trombocytter og erythrocytter sammenlignet med *baseline*.

Præliminære resultater fra et understøttende studie (Study ELT116826), et igangværende ikke-randomiseret, åbent fase II-enkeltgruppstudie hos refraktære SAA-patienter, viste konsistente resultater. Data er begrænset til 21 ud af de planlagte 60 patienter med hæmatologisk respons rapporteret af 52 % af patienterne ved 6 måneder. Multilineært respons var rapporteret af 45 % af patienterne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Farmakokinetik

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 88 patienter med ITP, i studierne TRA100773A og TRA100773B, blev kombineret med data fra 111 raske voksne personer i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>- og C<sub>max</sub>-estimer for ITP-patienter er vist (tabel 9).

**Tabel 9 Geometrisk middelværdi (95 % konfidensintervaller) for steady-state farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos voksne med ITP**

Eltrombopag-dosis, én gang daglig	n	AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> µg·t/ml	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> , µg/ml
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a AUC<sub>(0-τ)</sub> og C<sub>max</sub> baseret på farmakokinetisk populations post-hoc-estimer.

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 590 patienter med HCV, som var inkluderet i fase III-studierne TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2, blev kombineret med data fra patienter med HCV, som var inkluderet i fase II-studiet TPL102357, og raske voksne forsøgspersoner i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-C<sub>max</sub>- og AUC<sub>(0-τ)</sub>-estimer for patienter med HCV, der var inkluderet i fase III-studierne, er for hver undersøgt dosis vist i tabel 10.

**Tabel 10 Geometrisk middelværdi (95 % konfidensinterval) for steady-state farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos patienter med kronisk HCV**

Eltrombopag-dosis (én gang daglig)	n	AUC <sub>(0-τ)</sub> (µg·t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)
25 mg	330	118 (109; 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Data vist som geometrisk middelværdi (95 % konfidensinterval).

AUC<sub>(0-τ)</sub> og C<sub>max</sub> baseret på farmakokinetisk populations post-hoc-estimer ved den højeste dosis i data for hver patient.

### Absorption og biotilgængelighed

Eltrombopag absorberes med en maksimal koncentration 2-6 timer efter oral administration. Administration af eltrombopag samtidig med antacida og andre produkter med polyvalente kationer, som f.eks. mejeriprodukter og mineraltilskud, nedsætter i signifikant grad optagelsen af eltrombopag (se pkt. 4.2). I et studie af relativ biotilgængelighed hos voksne gav eltrombopagpulver til oral suspension 22 % højere plasma AUC<sub>(0-∞)</sub> end den filmovertrukne tabletformulering. Den absolutte, orale biotilgængelighed af eltrombopag efter administration til mennesker er ikke fastlagt. Ud fra udskillelsen i urinen og metabolitter i fæces blev den orale absorption af lægemidlet anslået til at være mindst 52 % efter administration af en enkelt 75 mg eltrombopag-opløsning.



## Fordeling

Eltrombopag er i høj grad bundet til humane plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsagelig albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke et substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

## Biotransformation

Eltrombopag metaboliseres primært gennem spaltning, oxidering og konjugering med glukuronsyre, glutathion eller cystein. I et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag udgjorde eltrombopag ca. 64 % af plasma-<sup>14</sup>C-AUC<sub>0-∞</sub>. Der blev også observeret en ubetydelig mængde metabolitter pga. glukuronidering og oxidering. *In vitro*-studier indikerer, at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for den oxidative metabolisme af eltrombopag. Uridin-diphosphoglukuronyl-transferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i den nederste del af mave-tarm-kanalen kan være ansvarlige for spaltning-pathwayen.

## Elimination

Absorberet eltrombopag metaboliseres i høj grad. Den vigtigste udskillelsesvej for eltrombopag er via fæces (59 %), og 31 % af dosis blev fundet i urinen som metabolitter. Der sås intet uomdannet udgangsstof (eltrombopag) i urinen. Uomdannet eltrombopag udskilt i fæces udgør ca. 20 % af dosis. Halveringstiden for eltrombopag er ca. 21-32 timer.

## Farmakokinetiske interaktioner

Ud fra et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag er det fundet, at glukuronidering spiller en mindre rolle i eltrombopags metabolisme. Fra undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det fundet, at UGT1A1 og UGT1A3 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-glukuronideringen. Eltrombopag var en hæmmer af et antal UGT-enzymers *in vitro*. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner, der involverer glukuronidisering, forventes ikke pga. et begrænset bidrag af de enkeltstående UGT-enzymers ved glukuronideringen af eltrombopag.

Cirka 21 % af en eltrombopag-dosis undergår oxidativ metabolisme. Ved undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det identificeret, at CYP1A2 og CYP2C8 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-oxideringen. Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-data, hverken hæmmer eller inducerer eltrombopag CYP-enzymers (se pkt. 4.5).

*In vitro*-studier viser, at eltrombopag er en hæmmer af OATP1B1- og BCRP-transporteren, og i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie sås, at eltrombopag øger eksponeringen af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin (se pkt. 4.5). En 50 % dosisreduktion af statiner blev anbefalet i kliniske studier med eltrombopag.

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer som f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink (se pkt. 4.2 og 4.5).

*In vitro*-studier har vist, at eltrombopag ikke er et substrat for polypeptidet OATP1B1, der er en organisk anion-transportør, men derimod er en hæmmer af denne transportør (IC<sub>50</sub>-værdi på 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro*-studier har endvidere vist, at eltrombopag er et substrat for, og en hæmmer af, det brystcancer-resistente protein (BCRP) (IC<sub>50</sub>-værdi på 2,7 µM [1,2 µg/ml]).

## Særlige patientpopulationer

### Nedsat nyrefunktion

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat nyrefunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag 32-36 % lavere hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og 60 % lavere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, end hos raske frivillige. Der var en tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 4.2). Eltrombopags effekt og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter med både nedsat nyrefunktion og nedsat leverfunktion.

### Nedsat leverfunktion

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat leverfunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag 41 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion, og 80-93 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, end hos raske frivillige. Der var tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat leverfunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt.

Påvirkningen af nedsat leverfunktion på eltrombopags farmakokinetik efter gentagen administration blev undersøgt ved en farmakokinetisk populationsanalyse med 28 raske voksne og 714 patienter med nedsat leverfunktion (673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi). Af de 714 patienter havde 642 let nedsat leverfunktion, 67 havde moderat nedsat leverfunktion, og 2 havde svært nedsat leverfunktion. Sammenlignet med raske frivillige havde patienter med let nedsat leverfunktion omkring 111 % (95 % konfidensinterval: 45 % til 283 %) højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier, og patienter med moderat nedsat leverfunktion havde omkring 183 % (95 % konfidensinterval: 90 % til 459 %) højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier.

Derfor bør eltrombopag ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\geq 5$ ), medmindre de forventede fordele ved behandlingen opvejer den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter med HCV er startdosis af eltrombopag 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

### Race

Indflydelsen af østasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 111 raske voksne (31 østasiater) og 88 patienter med ITP (18 østasiater). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde østasiatiske ITP-patienter ca. 49 % højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter, som hovedsagelig var kaukasiske (se pkt. 4.2).

Indflydelsen af øst-/sydøstasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 635 patienter med HCV (145 østasiater og 69 sydøstasiater). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde øst-/sydøstasiatiske patienter i gennemsnit ca. 55 % højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier sammenlignet med patienter af andre racer, som overvejende var kaukasiske (se pkt. 4.2).

### Køn

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 111 raske voksne (14 kvinder) og 88 patienter med ITP (57 kvinder). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde de kvindelige ITP-patienter ca. 23 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub> sammenlignet med mandlige patienter. Der blev ikke justeret for forskelle i vægt.

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 635 patienter med HCV (260 kvinder). Ud fra modellerede estimer havde de kvindelige HCV-patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier sammenlignet med mandlige patienter.

### Alder

Indflydelsen af alder på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 28 raske personer, 673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi i alderen fra 19 til 74 år. Der foreligger ingen farmakokinetiske data om anvendelse af eltrombopag til patienter  $\geq 75$  år. Ud fra modellerede estimer havde ældre ( $\geq 65$  år) patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.2).

### Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)

Eltrombopags farmakokinetik er blevet evalueret hos 168 pædiatriske ITP-patienter ved dosering en gang dagligt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2. Eltrombopags tilsyneladende plasmaclearance efter oral administration (CL/F) steg i takt med stigende kropsvægt. Der var overensstemmelse mellem estimer af racens og kønnets virkning på eltrombopags plasma-CL/F hos pædiatriske og voksne patienter. Øst-/sydøstasiatiske pædiatriske ITP-patienter havde ca. 43 % højere AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter. Pædiatriske ITP-patienter af hunkøn havde ca. 25 % højere AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med patienter af hankøn.

Eltrombopags farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter med ITP er vist i tabel 11.

**Tabel 11 Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (95 % CI) for eltrombopag i plasma i steady-state hos pædiatriske patienter med ITP (dosisregime: 50 mg én gang dagligt)**

Alder	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>(0-τ)</sub> (µg.t/ml)
12 til 17 år (n = 62)	6.80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 til 11 år (n = 68)	10.3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 til 5 år (n = 38)	11.6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Data præsenteret som geometrisk middelværdi (95 % CI). AUC<sub>(0-τ)</sub> og C<sub>max</sub> baseret på post-hoc estimer af populations-PK

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Eltrombopag stimulerer ikke trombocytoproduktionen hos mus, rotter eller hunde pga. en særlig TPO-R-specificitet. Derfor udgør data fra disse dyr ikke en reel model for bivirkninger relateret til eltrombopags farmakologi hos mennesker inklusive reproduktions- og karcinogenicitetsstudier.

Behandlingsrelateret katarakt sås hos gnavere og var dosis- og tidsafhængig. Ved  $\geq 6$  gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 6 ugers administration og hos rotter efter 28 ugers administration. Ved  $\geq 4$  gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter med 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 13 ugers administration og hos rotter efter 39 ugers administration. Ved ikke-tolererede doser hos rotteunger før afvænnning, som blev doseret på dag 4-32 (omtrent svarende til et 2-årigt menneske ved doseringsperiodens udløb), blev der observeret okulære opaciteter (histologi ikke udført) ved 9 gange den maksimale humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved 75 mg/dag baseret på AUC. Der blev dog ikke observeret katarakt hos rotteunger, der fik tolererede doser på 5 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter baseret på AUC. Der er ikke observeret katarakt hos voksne hunde efter 52 ugers administration ved 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Renal tubulær toksicitet blev observeret hos mus og rotter i studier på op til 14 dages varighed ved en eksponering, som generelt forbindes med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksicitet blev også observeret i et 2-årigt oralt karcinogenicitetsstudie med mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Virkningen var mindre alvorlig ved lavere doser og var kendetegnet ved en række regenerative ændringer. Eksponeringen ved laveste dosis var 1,2 eller 0,8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 0,6 gang den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC. Der sås ingen renal påvirkning hos rotter efter 28 uger, eller hos hunde efter 52 uger, ved eksponeringer, der var hhv. 4 og 2 gange så store som den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Hepatocyt-degenerering og/eller -nekroser, der ofte er ledsaget af et øget niveau af serum-leverenzymmer, blev observeret hos mus, rotter og hunde i doser, der forbindes med morbiditet og mortalitet eller som tåles dårligt. Der blev ikke observeret leverpåvirkning efter kronisk administration hos rotter (28 uger) og hos hunde (52 uger) ved eksponeringer, der var 4 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er 2 gange eller ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

I korttidsstudier sås et fald i retikulocytantal og regenerativ hyperplasi af de røde blodlegemer (kun hos rotter) ved doser, der blev dårligt tålt af rotter og hunde ( $> 10$  eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og  $> 4$  gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen påvirkning af betydning på den røde celled masse eller retikulocytallet efter administration i op til 28 uger hos rotter, 52 uger hos hunde og 2 år hos mus eller rotter ved maksimalt tålte doser, som var 2-4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og  $\leq 2$  gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Endosteal hyperostose blev observeret i et 28 uger langt toksicitetsstudie med rotter med ikke-tålbare doser på 60 mg/kg/dag (6 eller 4 gange den humane kliniske eksponering voksne eller pædiatriske hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen knogleændringer hos mus eller rotter efter livslang eksponering (2 år) ved 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

#### Karcinogenicitet og mutagenicitet

Eltrombopag var ikke karcinogen i mus ved doser på op til 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser på op til 40 mg/kg/dag (op til 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Eltrombopag var ikke mutagen eller klastogen i en bakteriel mutationsanalyse eller i to *in vivo*-analyser med rotter (mikronukleus og uplanlagt DNA-syntese, 10 gange eller 8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 7 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på  $C_{max}$ ). I *in vitro*-analysen med muselymfomer var eltrombopag marginalt positivt (< 3 gange forøget mutationshyppighed). Disse *in vitro*- og *in vivo*-fund tyder på, at eltrombopag ikke udgør nogen genotoksisk risiko for mennesker.

#### Reproduktionstoksicitet

Eltrombopag påvirkede ikke fertilitet hos hunnerne, tidlig fosterudvikling eller fosterudvikling hos rotter ved doser på op til 20 mg/kg/dag (2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller unge (12-17 år) ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og ækvivalent med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der sås heller ingen virkning på fosterudviklingen hos kaniner ved doser på op til 150 mg/kg/dag – den højeste testede dosis (0,3-0,5 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Derimod blev behandlingen af rotter med eltrombopag ved en maternal, toksisk dosis på 60 mg/kg/dag (6 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) forbundet med fosterletalitet (øget præ- og post-implantationstab) og reduceret foster- og uterusvægt under graviditet i fertilitetsstudiet med hunner samt en lav forekomst af cervikale ribben og nedsat fostervægt i fosterudviklingsstudiet. Eltrombopag bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter i doser på op til 40 mg/kg/dag – den højeste testede dosis (3 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). I det præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter sås ingen uønskede påvirkninger af graviditeten, fødslen eller diegivningen hos  $F_0$ -hunrotter ved en maternal, ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag). Endvidere sås ingen påvirkning af vækst, udvikling, neurologisk adfærd eller de reproduktive evner hos afkommet ( $F_1$ ). Eltrombopag blev fundet i plasma hos alle  $F_1$ -rotteunger i hele den 22 timers prøvetagningsperiode efter administration af lægemidlet til  $F_0$ -moderen, hvilket tyder på, at rotteynghen vil optage eltrombopag gennem diegivningen.

## Fototoksicitet

*In vitro*-studier med eltrombopag tyder på en potentiel fototoksisk risiko, men hos gnave var der ingen tegn på kutan fototoksicitet (10 eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 5 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) eller okulær fototoksicitet ( $\geq 4$  gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Endvidere viste et klinisk farmakologisk studie med 36 individer, at der ikke var evidens for, at fotosensibiliteten øges efter administration af 75 mg eltrombopag. Dette blev målt ved forsinket fototoksisk indeks. Ikke desto mindre kan en potentiel risiko for fotoallergi ikke udelukkes, idet intet specifikt præklinisk studie kunne udføres.

## Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererede doser i rotteunger før afvænnning blev der observeret okulære forandringer. Der sås ingen okulære forandringer ved tolererede doser (se afsnit ovenfor 'Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser'). Ved at tage eksponeringsmarginer baseret på AUC i betragtning, kan det konkluderes, at en risiko for eltrombopag-relateret katarakt ikke kan udelukkes hos pædiatriske patienter. Der var ingen fund hos rotteunger, der tydede på en større risiko for toksicitet med eltrombopagbehandling hos pædiatriske vs. voksne ITP-patienter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon  
Natriumstivelsesglycolat

##### Tabletvertræk

Hypromellose (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Polysorbat 80 (E433)  
Titandioxid (E171)

#### Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

##### Tabletterne

Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon  
Natriumstivelsesglycolat

##### Tabletvertræk

Hypromellose (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Polysorbat 80 (E433)  
Titandioxid (E171)

## Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

### Tabletterne

Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon  
Natriumstivelsesglycolat

### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Jernoxid rød (E172)  
Jernoxid gul (E172)  
Macrogol 400 (E1521)  
Titandioxid (E171)

## Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

### Tabletterne

Magnesiumstearat  
Mannitol (E421)  
Mikrokrystallinsk cellulose  
Povidon  
Natriumstivelsesglycolat

### Tabletovertræk

Hypromellose (E464)  
Jernoxid rød (E172)  
Jernoxid sort (E172)  
Macrogol 400 (E1521)  
Titandioxid (E171)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

### Filmovertrukne tabletter

Aluminiumsblisterpakninger (PA/Alu/PVC/Alu) i æske indeholdende 14 eller 28 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger af 28).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

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

### Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

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

### Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

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

### Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

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

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. marts 2010  
Dato for seneste fornyelse: 15. januar 2015

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.



## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg pulver til oral suspension

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension

Røddlig-brunt til gult pulver.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Revolade er indiceret til behandling af voksne patienter med primær immun thrombocytopeni (ITP) som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider og immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indiceret til behandling af pædiatriske patienter i alderen 1 år og derover med primær immun trombocytopeni (ITP) med en varighed på 6 måneder eller længere fra diagnose og som er refraktære over for anden behandling (f.eks. kortikosteroider eller immunglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indiceret til behandling af trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV-infektion), hvor graden af trombocytopeni er den primære årsag til, at optimal interferonbaseret behandling ikke kan opstartes eller fortsættes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Revolade er indiceret til voksne patienter med svær erhvervet aplastisk anæmi (SAA), som enten er refraktære over for tidligere immunsuppressiv behandling eller tidligere er stærkt behandlede, og som er uegnede til hæmopoietisk stamcelletransplantation (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

Behandling med eltrombopag må kun indledes og vedligeholdes af en læge med erfaring i behandling af trombocytopeni eller behandling af kronisk hepatitis C og komplikationer til denne sygdom.

#### Dosering

Doseringen af eltrombopag skal tilpasses den enkelte patient på baggrund af patientens trombocytaltal. Målet for behandlingen med eltrombopag bør ikke være at normalisere trombocytaltallet.

Pulveret til oral suspension kan medføre højere eksponering for eltrombopag end tabletformuleringerne (se pkt. 5.2). Ved skift mellem tabletter og pulver til oral suspension skal trombocytællinger monitoreres ugentligt i 2 uger.

### Immun (primær) trombocytopeni

Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed der kan opnås og fastholdes et trombocytaltal på  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , skal anvendes. Dosisjusteringer er baseret på trombocytaltalrespons. Eltrombopag må ikke anvendes til at normalisere trombocytaltallet. I kliniske studier steg trombocytaltallene generelt inden for 1 til 2 uger efter opstart af eltrombopag og faldt 1 til 2 uger efter seponering.

#### *Voksne og pædiatrisk population i alderen 6 til 17 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 50 mg én gang daglig. Patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse skal begynde med en nedsat dosis på 25 mg eltrombopag én gang daglig (se pkt. 5.2).

#### *Pædiatrisk population i alderen 1 til 5 år*

Den anbefalede startdosis af eltrombopag er 25 mg én gang daglig

#### *Monitorering og dosisjustering*

Når behandlingen med eltrombopag er sat i gang, skal dosis justeres efter behov, så der opnås og fastholdes et trombocytaltal på  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , for at nedsætte risikoen for blødning. Den daglige dosis på maksimalt 75 mg i døgnet må ikke overskrides.

Klinisk hæmatologi og levertal skal monitoreres regelmæssigt i hele behandlingsperioden med eltrombopag, og dosis skal ændres ud fra trombocytaltallet, som vist i tabel 1. Under behandling med eltrombopag skal det fuldstændige blodbillede (komplet blodtælling (CBC)) inklusive trombocytaltal og perifer blodudstrygning vurderes ugentligt, indtil der opnås et stabilt trombocytaltal ( $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i mindst 4 uger). Herefter analyseres CBC inklusive trombocytaltal og perifer blodudstrygning hver måned.

**Tabel 1 Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med ITP**

Trombocytaltal	Dosisjustering eller respons
$< 50\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 75 mg/dag*.
$\geq 50\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ til $\leq 150\ 000$ pr. $\mu\text{l}$	Anvend laveste eltrombopag-dosis og/eller anden ITP-medicin for at fastholde et trombocytaltal, hvor blødning undgås eller reduceres.
$> 150\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ til $\leq 250\ 000$ pr. $\mu\text{l}$	Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Vent derefter 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer <sup>♦</sup> .
$> 250\ 000$ pr. $\mu\text{l}$	Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocytaltallet til to gange om ugen.  Når trombocytaltallet er $\leq 100\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ , sættes behandlingen i gang igen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg.

\* For patienter, der tager 25 mg eltrombopag en gang hver anden dag, øges dosis til 25 mg én gang daglig.

♦ For patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang daglig, bør det overvejes at dosere med 12,5 mg én gang daglig eller alternativt en dosis på 25 mg en gang hver anden dag.

Eltrombopag kan gives sammen med andre ITP-lægemidler. Dosis af andre ITP-lægemidler bør ændres efter behov, for at undgå for store stigninger i trombocytaltallet under behandlingen med eltrombopag.

Det er nødvendigt at observere effekten af alle dosisjusteringer på patientens trombocytaltal i mindst 2 uger, før endnu en dosisjustering overvejes.

Den normale dosisjustering af eltrombopag – enten forøgelse eller reduktion – er 25 mg én gang daglig.

### *Seponering*

Eltrombopag skal seponeres, hvis trombocytallet ikke stiger til et niveau, der er tilstrækkeligt til at undgå klinisk vigtig blødning efter 4 ugers behandling med 75 mg eltrombopag daglig.

Patienterne skal vurderes klinisk regelmæssigt, og den behandlende læge skal i hvert enkelt tilfælde afgøre, om behandlingen skal fortsætte. Hos ikke-splenektomerede patienter bør dette inkludere evaluering i forhold til splenektomi. Der kan forekomme trombocytopeni igen ved seponering af behandlingen (se pkt. 4.4).

### *Trombocytopeni i forbindelse med kronisk hepatitis C (HCV)*

Når eltrombopag gives i kombination med antivirale lægemidler, skal de fulde produktresuméer for de respektive samtidigt administrerede lægemidler konsulteres for at få de fuldstændige detaljer om relevante sikkerhedsoplysninger eller kontraindikationer.

I kliniske studier begyndte trombocytallene generelt at stige inden for 1 uge efter indledning af behandling med eltrombopag. Formålet med eltrombopagbehandling bør være at opnå det laveste trombocytniveau, som er nødvendig for at kunne opstarte antiviral behandling i overensstemmelse med de kliniske retningslinjer. Under den antivirale behandling bør formålet med behandlingen være at fastholde trombocytallet på et niveau, som forebygger risikoen for blødningskomplikationer, normalt ca. 50 000-75 000 pr.  $\mu$ l. Et trombocytal  $> 75 000$  pr.  $\mu$ l bør undgås. Den laveste dosis af eltrombopag, hvormed formålet opnås, skal anvendes. Dosisjusteringer skal baseres på trombocytalresponsen.

### *Startdosis*

Eltrombopagbehandling bør indledes med en startdosis på 25 mg én gang daglig. Det er ikke nødvendigt at justere doseringen hos patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse med HCV eller hos patienter med let nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2).

### *Monitorering og dosisjustering*

Dosis af eltrombopag justeres med 25 mg hver 2. uge, indtil det tilsigtede trombocytal, der er påkrævet til at indlede antiviral behandling, er opnået. Trombocytallet skal monitoreres hver uge, forud for indledning af den antivirale behandling. Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocytallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag bør undgås (se tabel 2).

Under den antivirale behandling justeres dosis af eltrombopag som påkrævet for at undgå dosisreduktioner af peginterferon som følge af et fald i trombocytallet, der kan resultere i blødningsrisiko (se tabel 2). Trombocytallet monitoreres ugentligt under den antivirale behandling, indtil der er opnået et stabilt trombocytal normalt omkring 50 000-75 000 pr.  $\mu$ l. Herefter foretages der hver måned CBC'er, herunder trombocytællinger og udstrygninger af perifert blod. Dosisreduktioner på 25 mg af den daglige dosis skal overvejes, hvis trombocytallet overstiger det tilsigtede. Det anbefales at vente i 2 uger efter dosisjusteringen med at vurdere effekten af denne og eventuelt efterfølgende dosisjusteringer.

Dosis af eltrombopag må ikke overstige 100 mg én gang daglig.

**Tabel 2 Dosisjustering af eltrombopag hos patienter med HCV i antiviral behandling**

Trombocytaltal	Dosisjustering eller respons
< 50 000 pr. $\mu$ l efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 25 mg op til et maksimum på 100 mg/dag.
$\geq$ 50 000 pr. $\mu$ l til $\leq$ 100 000 pr. $\mu$ l	Brug den lavest mulige dosis af eltrombopag for at undgå dosisreduktioner af peginterferon.
> 100 000 pr. $\mu$ l til $\leq$ 150 000 pr. $\mu$ l	Nedsæt den daglige dosis med 25 mg. Afvent 2 uger for at vurdere virkningen af denne og evt. efterfølgende dosisjusteringer <sup>♦</sup> .
> 150 000 pr. $\mu$ l	Seponer eltrombopag; forøg monitoreringen af trombocytaltallet til to gange om ugen.  Når trombocytaltallet er $\leq$ 100 000 pr. $\mu$ l, genopstartes behandlingen med en daglig dosis, der er nedsat med 25 mg*.

\* Hos patienter, der tager 25 mg eltrombopag én gang dagligt, bør det overvejes at genopstarte behandling med 25 mg doseret hver anden dag.

♦ Ved opstart af den antivirale behandling kan trombocytaltallet falde, hvorfor samtidig dosisreduktion af eltrombopag skal undgås

### *Seponering*

Hvis trombocytaltallet, som er nødvendigt for at opstarte den antivirale behandling, ikke er opnået efter 2 ugers behandling med 100 mg eltrombopag daglig, skal eltrombopag seponeres.

Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, når den antivirale behandling seponeres, medmindre andet taler imod dette. Udtalt trombocytaltalrespons eller afgørende unormale levertal kræver også seponering.

### *Svær aplastisk anæmi*

#### *Startdosis*

Eltrombopag bør opstartes i en dosis på 50 mg én gang daglig. Patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse skal starte med en nedsat dosis på 25 mg eltrombopag én gang daglig (se pkt. 5.2). Behandlingen bør ikke startes, hvis patienten har eksisterende cytogenetiske anomalier i kromosom 7.

#### *Monitorering og dosisjustering*

Hæmatologisk respons kræver dosistitrering, normalt op til 150 mg, og kan tage op til 16 uger efter opstarten af eltrombopag (se pkt. 5.1). Eltrombopagdosen bør justeres i trin af 50 mg hver 2. uge som nødvendigt for at opnå det tilsigtede trombocytaltal  $\geq$  50 000 pr.  $\mu$ l. Hos patienter, der tager 25 mg én gang daglig, bør dosen øges til 50 mg om dagen, inden dosen øges i trin på 50 mg. Overskrid ikke en maksimal daglig dosis på 150 mg. Klinisk hæmatologi og levertal skal monitoreres regelmæssigt igennem hele behandlingen med eltrombopag, og eltrombopagdosis skal justeres på basis af trombocytaltallet som vist i tabel 3.

**Tabel 3 Justering af eltrombopagdosering hos patienter med svær aplastisk anæmi**

Trombocytaltal	Dosisjustering eller respons
< 50 000 pr. µl efter mindst 2 ugers behandling	Daglig dosis øges med 50 mg til et maksimum på 150 mg/dag.  Hos patienter, der tager 25 mg én gang daglig, øges dosis til 50 mg dagligt, inden dosis øges i trin på 50 mg.
≥ 50 000 pr. µl til ≤ 150 000 pr. µl	Brug den laveste eltrombopagdosering, der gør det muligt at fastholde trombocytaltallet.
> 150 000 pr. µl til ≤ 250 000 pr. µl	Nedsæt den daglige dosis med 50 mg. Afvent 2 uger for at vurdere virkningen af dette og evt. efterfølgende dosisjusteringer.
> 250 000 pr. µl	Seponer eltrombopag i mindst én uge.  Når trombocytaltallet er ≤ 100 000 pr. µl, genstartes behandlingen med en daglig dosis, der er nedsat med 50 mg.

*Nedtrapning hos patienter med respons for tre celletyper (hvide blodlegemer, røde blodlegemer og trombocytter)*

Hos patienter, som opnår respons for tre celletyper, herunder transfusionsuafhængighed, som varer i mindst 8 uger, kan eltrombopagdosering nedsættes med 50 %.

Hvis blodtallene forbliver stabile efter 8 uger ved den nedsatte dosis, skal eltrombopag seponeres, og blodtallene monitoreres. Hvis trombocytaltallet falder til < 30 000 pr. µl, hæmoglobin falder til < 9 g/dl eller absolut neutrofilantal (ANC) falder til < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l, kan eltrombopag genstartes ved den tidligere effektive dosis.

#### *Seponering*

Hvis der ikke er opnået et hæmatologisk respons efter 16 ugers behandling med eltrombopag, bør behandlingen seponeres. Hvis der ses nye cytogenetiske anomalier, skal det vurderes, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at fortsætte med eltrombopag (se pkt. 4.4 og 4.8). Udtalt trombocytaltalrespons (som vist i tabel 3) eller afgørende unormale levertal nødvendiggør også seponering af eltrombopag (se pkt. 4.8).

#### Særlige populationer

##### *Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt med dosisændringer til patienter med nedsat nyrefunktion. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Eltrombopag bør ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≥ 5), medmindre den forventede fordel ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.4).

Hvis behandlingen med eltrombopag vurderes at være nødvendig for ITP-patienter med nedsat leverfunktion, skal startdosis være 25 mg én gang daglig. Efter opstart med denne eltrombopag-dosis bør der være et observationsinterval på 3 uger, før dosis øges.

Det er ikke nødvendigt at foretage dosisjustering hos trombocytopeniske patienter med kronisk HCV og let nedsat leverfunktion (Child-Pugh score ≤ 6). Startdosis af eltrombopag hos patienter med kronisk HCV og svær aplastisk anæmi med nedsat leverfunktion bør være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Efter opstart med denne eltrombopag-dosis hos patienter med nedsat leverfunktion bør der være et observationsinterval på 2 uger, før dosis øges.

For patienter behandlet med eltrombopag er der øget risiko for bivirkninger, herunder dekompenaseret leversygdom og tromboemboliske hændelser (TEEs), hos trombocytopeniske patienter med fremskreden kronisk leversygdom, som behandles med eltrombopag forud for et invasivt indgreb eller hos HCV-patienter, som får antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### *Ældre*

Der er begrænsede data om anvendelsen af eltrombopag til ITP-patienter, der er 65 år eller ældre og der findes ingen data vedrørende klinisk erfaring med patienter over 85 år med ITP. I de kliniske studier med eltrombopag sås generelt ingen klinisk signifikante forskelle i sikkerheden ved eltrombopag mellem patienter, der var 65 år eller ældre og yngre patienter. Anden rapporteret, klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i respons mellem ældre og yngre patienter, men større følsomhed hos nogle ældre patienter kan ikke udelukkes (se pkt. 5.2).

Der er begrænsede data for anvendelsen af eltrombopag hos HCV- og SAA-patienter over 75 år. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af disse patienter (se pkt. 4.4).

#### *Øst-/sydøstasiatiske patienter*

Hos voksne og pædiatriske patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse, herunder patienter med nedsat leverfunktion, bør eltrombopag startes med en dosis på 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Trombocytallet skal stadig monitoreres, og standardkriterierne for yderligere dosisændringer skal følges.

#### *Pædiatrisk population*

Revolade bør ikke anvendes til børn under et år med ITP på grund af utilstrækkelige data om sikkerhed og virkning. Eltrombopags sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) med kronisk HCV-relateret trombocytopeni eller SAA er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

#### Administration (se pkt. 6.6)

Oral anvendelse.

Suspensionen skal tages mindst to timer før eller fire timer efter antacida, mejeriprodukter (eller andre calciumholdige fødevarer) eller mineraltilskud med polyvalente kationer (f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink) (se pkt. 4.5 og 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for eltrombopag eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er en øget risiko for bivirkninger, herunder potentielt dødelig dekompenaseret leversygdom og tromboemboliske hændelser, hos trombocytopeniske HCV-patienter med fremskreden kronisk leversygdom, defineret som albumin-niveau  $\leq 35$  g/l eller en *Model for End Stage Liver Disease* (MELD)-score  $\geq 10$ , hvis de behandles med eltrombopag i kombination med interferonbehandling. Fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af opretholdt virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau  $\leq 35$  g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set. Behandling med eltrombopag hos disse patienter skal opstartes af en læge med erfaring i behandling af fremskreden HCV, og kun hvis det kræves på grund af risiko for trombocytopeni eller er nødvendigt for at kunne vedligeholde antiviral behandling. Hvis behandling er klinisk indiceret, kræves tæt monitorering af disse patienter.

### Kombination med direkte aktive antivirale lægemidler

Sikkerhed og virkning er ikke undersøgt i kombination med direkte aktive antivirale lægemidler, som er godkendt til behandling af kronisk hepatitis C-infektion.

### Risiko for hepatotoksicitet

Administration af eltrombopag kan forårsage unormal leverfunktion, og svær hepatotoksicitet, hvilket kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Serum-alaninaminotransferase (ALAT), -aspartataminotransferase (ASAT) og -bilirubin skal måles, før behandling med eltrombopag indledes, og derefter hver anden uge i dosisjusteringsfasen samt hver måned, når en stabil dosis er nået. Eltrombopag hæmmer UGT1A1 og OAT1B1, hvilket kan føre til indirekte hyperbilirubinæmi. Hvis bilirubinniveauet er forhøjet, bør fraktioneret bilirubin bestemmes. Ved unormale serum-levertal skal analysen gentages i løbet af 3-5 dage. Hvis de unormale levertal bekræftes, skal serum-levertallene monitoreres, indtil de ikke længere er unormale, de stabiliserer sig, eller de vender tilbage til udgangsniveauet. Eltrombopag skal seponeres, hvis ALAT-tallene stiger (for patienter med normal leverfunktion:  $\geq 3$  gange den øvre normalgrænse [ $\times$  ULN], for patienter med forhøjede transaminaser forud for behandlingen: den laveste værdi af  $\geq 3$  gange *baseline* eller  $> 5$  gange den øvre normalgrænse) og er:

- progressive, eller
- varer ved i  $\geq 4$  uger, eller
- ledsages af øget direkte bilirubin, eller
- ledsages af kliniske symptomer på leverskader eller tegn på hepatisk dekomensation

Der skal udvises forsigtighed, når eltrombopag administreres til patienter med leversygdom. Der bør anvendes en lavere eltrombopag-startdosis til ITP- og SAA-patienter og tæt monitorering er nødvendig ved administration af eltrombopag til patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

### Dekompenseret leversygdom (anvendelse med interferon)

Dekompenseret leversygdom hos patienter med kronisk hepatitis C: Det er nødvendigt at monitorere patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline*.

Patienter med kronisk HCV og levercirrose er i risiko for at udvikle dekomenseret leversygdom, når de behandles med interferon alfa. I to kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV forekom dekomenseret leversygdom (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag armen (11 %) end i placebo armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau ( $\leq 35$  g/l) eller med en MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline* var der 3 gange øget risiko for dekomenseret leversygdom og en øget risiko for en dødelig bivirkning sammenlignet med patienter, med mindre fremskreden sygdom. Fordelene ved behandling med hensyn til opnåelse af SVR sammenlignet med placebo var beskedne hos disse patienter (specielt for patienter med *baseline* albumin-niveau  $\leq 35$  g/l) sammenlignet med gruppen overordnet set. Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse om forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på dekomenseret leversygdom. Der henvises til det respektive produktresumé for interferon i forbindelse med seponeringskriterier. Behandlingen med eltrombopag bør afsluttes, hvis den antivirale behandling seponeres på grund af dekomenseret leversygdom.

## Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

I kontrollerede studier med trombocytopeniske patienter med HCV, som modtog interferon behandling (n = 1 439), oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %) som fik eltrombopag, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebogruppen TEEs. Rapporterede trombotiske/tromboemboliske komplikationer inkluderede både venøse og arterielle hændelser. Størstedelen af TEEs var ikke alvorlige og var ikke længere til stede ved studiets afslutning. Portal venetrombose var den almindeligste TEE i begge behandlingsgrupper (2 % hos patienter, der fik eltrombopag i forhold til < 1 % i placebogruppen). Der var ingen specifik sammenhæng mellem, hvornår behandlingen blev opstartet og tidspunktet for hvornår TEE indtraf. Patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD  $\geq 10$  havde 2 gange øget risiko for at få TEEs i forhold til patienter med højere albumin-niveauer; patienter  $\geq 60$  år havde 2 gange øget risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter. Eltrombopag skal kun administreres til sådanne patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til risici. Patienterne skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på TEE.

Det er fundet, at risikoen for TEEs øges hos patienter med kronisk leversygdom (CLD), der behandles med 75 mg eltrombopag én gang daglig i 2 uger forud for invasive indgreb. Seks ud af 143 (4 %) voksne patienter med CLD, der fik eltrombopag, oplevede TEEs (alle i det portale venesystem) og to ud af 145 (1 %) patienter i placebogruppen oplevede TEEs (én i det portale venesystem og ét myokardieinfarkt). Fem ud af de seks patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede de trombotiske komplikationer ved et trombocytaltal  $> 200\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og inden for 30 dage efter sidste eltrombopag-dosis. Eltrombopag er ikke indiceret til behandling af trombocytopeni hos patienter med kronisk leversygdom som forberedelse til invasive indgreb.

I kliniske ITP-studier med eltrombopag blev tromboemboliske hændelser observeret ved lave og normale trombocytaltal. Eltrombopag skal anvendes med forsigtighed til patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli herunder, men ikke begrænset til, arvelige (f.eks. faktor V Leiden) eller erhvervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipid-syndrom), fremskreden alder, patienter med langvarig immobilisering, malignitet, brug af kontrceptiva, hormonbehandling, operation/traume, overvægt eller rygning. Trombocytallet skal følges nøje, og reduktion af dosis eller seponering af eltrombopag skal overvejes, hvis trombocytallet overstiger det forventede niveau (se pkt. 4.2). Balancen mellem fordele og ulemper skal overvejes hos patienter med risiko for TEEs af enhver ætiologi.

Der er ikke identificeret nogen tilfælde af TEE fra et klinisk studie med refraktær SAA, men risikoen for disse hændelser kan ikke udelukkes i denne patientpopulation pga. begrænset antal eksponerede patienter. På grund af reaktionens natur og fordi den højest anbefalede dosis er indiceret til patienter med SAA (150 mg/dag), kan TEE ikke udelukkes i denne patientpopulation.

Eltrombopag bør ikke gives til patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\geq 5$ ), medmindre fordelene ved behandlingen er større end den identificerede risiko for portal venetrombose. Hvis behandling vurderes at være nødvendig, skal der udvises forsigtighed ved administration af eltrombopag til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 4.8).

## Blødning efter seponering af eltrombopag

Trombocytopeni kan med en vis sandsynlighed forekomme igen ved seponering af eltrombopag. Efter seponeringen vender trombocytallet tilbage til udgangsniveauet i løbet af 2 uger hos de fleste patienter, hvilket øger blødningsrisikoen og i visse tilfælde kan føre til blødning. Risikoen øges, hvis eltrombopag-behandlingen seponeres, mens der stadig gives antikoagulantia eller trombocytthæmmere. Hvis behandlingen med eltrombopag seponeres, anbefales det, at patienten igen behandles med ITP-medicin ud fra de gældende retningslinjer. Yderligere medicinsk behandling kan omfatte seponering af antikoagulantia og/eller trombocytthæmmere, ændret antikoagulation eller støttende behandling med trombocytter. Trombocytallet skal monitoreres hver uge i 4 uger efter seponering af eltrombopag.



I kliniske studier med HCV-patienter blev gastrointestinal blødning, herunder alvorlige og dødelige tilfælde, rapporteret med en højere incidens efter seponering af peginterferon, ribavirin og eltrombopag. Efter seponering af behandling skal patienterne observeres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

#### Dannelse af knoglemarvsretikulin og risiko for knoglemarvsfibrose

Eltrombopag kan muligvis øge risikoen for udvikling eller progression af retikulinfibre i knoglemarven. Relevansen af dette fund er – som for andre trombopoietin-receptor(TPO-R)-agonister – endnu ikke fastslået.

Før behandling med eltrombopag indledes, skal den perifere blodudstrykning undersøges nøje med henblik på at fastlægge et udgangsniveau for cellemorfologiske abnormiteter. Efter fastlæggelse af en stabil dosis eltrombopag skal komplet blodtælling (CBC) med differentialtælling for hvide blodlegemer foretages hver måned. Hvis der ses umodne eller dysplastiske celler, skal den perifere blodudstrykning undersøges igen for nye eller forværrede morfologiske abnormiteter (f.eks. dråbeformede, røde blodlegemer med kerne eller umodne hvide blodlegemer) eller cytopeni(er). Hvis patienten udvikler nye eller forværrede morfologiske abnormiteter eller cytopeni(er), skal behandlingen med eltrombopag standses, og knoglemarvsbiopsi inklusive farvning for fibrose skal overvejes.

#### Forværring af eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Der er en teoretisk bekymring for at TPO-R-agonister kan stimulere progression af eksisterende hæmatologiske maligniteter såsom MDS. TPO-R-agonister er vækstfaktorer, som fører til trombopoietisk progenitorcelle-ekspansion, differentiering og trombocytdannelse. TPO-R udtrykkes overvejende på overfladen af celler af myeloid herkomst.

Hos patienter med MDS blev der i kliniske studier med en TPO-R-agonist set tilfælde af forbigående stigning i blastcelletal og rapporteret tilfælde af progression af MDS til akut myeloid leukæmi (AML).

En ITP- eller SAA-diagnose hos voksne og ældre patienter bør bekræftes ved udelukkelse af andre kliniske diagnoser forbundet med trombocytopeni – især skal MDS-diagnosen udelukkes. Det bør overvejes at udføre knoglemarvaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen – især hos patienter over 60 år samt hos patienter med systemiske symptomer eller unormale tegn som f.eks. øget antal perifere blastceller.

Revolades virkning og sikkerhed til behandling af trombocytopeni i forbindelse med MDS, er ikke fastslået. Uden for kliniske studier bør Revolade ikke anvendes til at behandle trombocytopeni i forbindelse med MDS.

#### Cytogenetiske anomalier og progression til MDS/AML hos patienter med SAA

Det vides, at der forekommer cytogenetiske anomalier hos SAA-patienter. Det vides ikke, hvorvidt eltrombopag øger risikoen for cytogenetiske anomalier hos patienter med SAA. I det kliniske fase II refraktær SSA-studie med eltrombopag med en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2 uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. Mediantiden indtil en cytogenetisk anomali var 2,9 måneder i studiet.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved *baseline*. Seks patienter havde cytogenetisk anomalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og en patient havde cytogenetisk anomalitet ved måned 6.

I kliniske SAA-studier med eltrombopag blev 4 % af patienterne (5/133) diagnosticeret med MDS. Mediantiden, til diagnosen blev stillet, var 3 måneder fra behandlingsstart med eltrombopag.

Hos SAA-patienter, som er refraktære over for eller tidligere er stærkt behandlede med immunsuppressiv behandling, anbefales det at udføre en cytogenetisk analyse af et knoglemarvsaspirat inden opstart af eltrombopag, efter 3 måneders behandling og efter yderligere 6 måneder. Hvis der ses nye cytogenetiske anomalier, skal det vurderes, hvorvidt det er hensigtsmæssigt at fortsætte eltrombopag.

#### Okulære forandringer

Der er konstateret katarakt hos gnavere i toksikologiske studier med eltrombopag (se pkt. 5.3). I kontrollerede kliniske studier hos trombocytopeniske patienter med HCV, som fik interferon behandling (n = 1 439) blev der rapporteret progression af forud-eksisterende *baseline* katarakt eller opstået katarakt hos 8 % af patienterne i eltrombopaggruppen og hos 5 % i placebogruppen. Retinal blødning, for det meste Grad 1 eller 2, er rapporteret for HCV-patienter, som fik interferon, ribavirin og eltrombopag (hos 2 % i eltrombopaggruppen og hos 2 % i placebogruppen). Blødning forekom på overfladen af retina (præretinal), under retina (subretinal) eller i det retinale væv. Rutinemæssig oftalmologisk monitorering af patienterne anbefales.

#### QT/QTc-forlængelse

Et QT-studie med raske frivillige, som fik 150 mg eltrombopag om dagen, viste ikke klinisk signifikant påvirkning af hjertets repolarisering. Forlængelse af QTc-intervallet er rapporteret i kliniske studier hos patienter med ITP og hos trombocytopeniske patienter med HCV. Den kliniske betydning af disse QTc-forlængelser er ukendt.

#### Manglende respons på eltrombopag

Ved problemer med manglende respons eller opretholdelse af trombocytresponset ved behandling med eltrombopag i det anbefalede dosisinterval, skal der søges efter årsagen til dette inklusive øget knoglemarvsretikulín.

#### Pædiatrisk population

De ovenstående advarsler og forsigtighedsregler for ITP, gælder også for den pædiatriske population.

#### Påvirkning af laboratorieundersøgelser

Eltrombopag er stærkt farvet og kan derfor potentielt påvirke visse laboratorieundersøgelser. Der er blevet rapporteret misfarvning af serum og påvirkning af total bilirubin- og kreatininundersøgelser hos patienter, der tager Revolade. Hvis laboratorieresultater og kliniske observationer er modstridende, kan gentagen undersøgelse ved hjælp af en anden metode muligvis hjælpe med at bestemme resultaternes validitet.

## 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

### Effekt af eltrombopag på andre lægemidler

#### HMG-CoA reductasehæmmere

Administration af eltrombopag 75 mg én gang daglig i 5 dage til 39 raske voksne, sammen med en enkelt 10 mg dosis af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin, øgede plasma-rosuvastatin  $C_{max}$  med 103 % (90 % konfidensinterval [CI]: 82-126 %) og  $AUC_{0-\infty}$  med 55 % (90 % CI: 42-69 %). Interaktioner forventes også med andre HMG-CoA-reduktasehæmmere inklusive atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når statiner gives sammen med eltrombopag, bør en dosisnedsættelse af statinerne overvejes, og der skal foretages en omhyggelig monitorering for bivirkninger pga. statinerne (se pkt. 5.2).

#### OATP1B1- og BCRP-substrater

Samtidig administration af eltrombopag og OATP1B1-substrater (f.eks. methotrexat) og BCRP-substrater (f.eks. topotecan og methotrexat) skal foregå med forsigtighed (se pkt. 5.2).

#### CYP-substrater

I studier med humane levermikrosomer sås ingen *in vitro*-hæmning med eltrombopag (op til 100  $\mu$ M) af følgende CYP-enzym: 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11 med paclitaxel og diclofenac som substrater, mens eltrombopag hæmmede CYP2C8 og CYP2C9. Administration af eltrombopag 75 mg én gang daglig i 7 dage til 24 raske mænd, hverken hæmmede eller inducerede metabolismen af substrater for 1A2 (caffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (fluriprofen) eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner ved samtidig administration af eltrombopag og CYP450-substrater (se pkt. 5.2).

#### HCV-proteasehæmmere

Dosisjustering er ikke nødvendig, hverken når eltrombopag administreres sammen med telaprevir eller boceprevir. Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og telaprevir 750 mg hver 8. time ændrede ikke plasmaniveauerne af telaprevir.

Samtidig administration af en enkelt dosis eltrombopag på 200 mg og boceprevir 800 mg hver 8. time ændrede ikke plasma-boceprevir- $AUC_{(0-\tau)}$ , men øgede  $C_{max}$  med 20 % og nedsatte  $C_{min}$  med 32 %. Den kliniske relevans af den lavere  $C_{min}$  er ikke undersøgt, og øget klinisk monitorering og måling af laboratorieværdier for HCV-suppression anbefales.

### Effekt af andre lægemidler på eltrombopag

#### Ciclosporin

Ved samtidig administration af 200 mg og 600 mg ciclosporin (en BCRP-hæmmer) blev der observeret et fald i eksponeringen af eltrombopag (se pkt. 5.2). Samtidig administration af 200 mg ciclosporin reducerede eltrombopags  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administration af 600 mg ciclosporin reducerede eltrombopags  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\infty}$  med henholdsvis 39 % og 24 %. Det er tilladt at justere eltrombopagdosis under behandlingsforløbet baseret på patientens trombocytal (se pkt. 4.2). Trombocytallet bør monitoreres mindst en gang om ugen i 2-3 uger, når eltrombopag administreres samtidigt med ciclosporin. Det kan være nødvendigt at øge eltrombopagdosis på baggrund af disse trombocytal.

### Polyvalente kationer (chelering)

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer som f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink. Administration af en enkelt dosis eltrombopag 75 mg med et polyvalent kation-holdigt antacida (1524 mg aluminiumhydroxid og 1425 mg magnesiumcarbonat) nedsatte plasma-eltrombopag-AUC<sub>0-∞</sub> med 70 % (90 % CI: 64 %, 76 %) og C<sub>max</sub> med 70 % (90 % CI: 62 %, 76 %). Eltrombopag skal tages mindst to timer før eller fire timer efter produkter, såsom antacida, mejeriprodukter eller mineraltilskud, der indeholder polyvalente kationer, for at undgå en signifikant reduktion af absorptionen af eltrombopag pga. chelering (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Lopinavir/ritonavir

Samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir kan medføre et fald i koncentrationen af eltrombopag. Et studie med 40 raske frivillige viste, at samtidig administration af en enkelt 100 mg dosis af eltrombopag og en gentagne dosis lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange daglig, resulterede i en reduktion af plasma-eltrombopag-AUC<sub>0-∞</sub> med 17 % (90 % CI: 6,6 %, 26,6 %). Derfor bør samtidig administration af eltrombopag og lopinavir/ritonavir ske med forsigtighed. Trombocytallet skal monitoreres tæt for at sikre den mest hensigtsmæssige dosis af eltrombopag, når lopinavir/ritonavir-behandling påbegyndes eller stoppes.

### CYP1A2- og CYP2C8-hæmmere og -induktorer

Eltrombopag metaboliseres via mange *pathways*, herunder CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Lægemidler, der hæmmer eller inducerer et enkelt enzym, påvirker med lille sandsynlighed signifikant plasmakoncentrationen af eltrombopag, hvorimod lægemidler, der hæmmer eller inducerer flere enzymer, potentialt kan øge (f.eks. fluvoxamin) eller sænke (f.eks. rifampicin) koncentrationen af eltrombopag.

### HCV-proteasehæmmere

Resultater af interaktion mellem lægemidler i et farmakokinetisk studie viste at co-administration med gentagne doser af boceprevir 800 mg hver 8. time eller telaprevir 750 mg hver 8. time med en enkelt dosis af eltrombopag 200 mg ikke ændrede plasmaeksponeringen af eltrombopag til en grad, der var klinisk signifikant.

### Lægemidler til behandling af ITP

I kliniske studier er følgende lægemidler anvendt i kombination med eltrombopag til behandling af ITP: Kortikosteroider, danazol og/eller azathioprin, intravenøs immunglobulin (IVIG) og anti-D immunglobulin. Trombocytallet skal monitoreres, når eltrombopag kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP, for at undgå, at trombocytallet falder uden for det anbefalede interval (se pkt. 4.2).

### Interaktion med fødevarer

Administration af eltrombopag som tabletter eller pulver til oral suspension sammen med et calciumrigt måltid (f.x et måltid, der indeholdt mejeriprodukter) reducerede eltrombopags AUC<sub>0-∞</sub> og C<sub>max</sub> i plasma signifikant. Modsat ændrede administration af eltrombopag 2 timer før eller 4 timer efter et calciumrigt måltid eller sammen med fødevarer med lavt calciumindhold [< 50 mg calcium] ikke plasma-eltrombopageksponeringen i klinisk betydende omfang (se pkt. 4.2).

Administration af en enkelt 50 mg dosis eltrombopag i tabletform med et kalorierigt, fedtrigt standardmorgenmåltid, som inkluderede mælkeprodukter, reducerede det gennemsnitlige AUC<sub>0-∞</sub> for eltrombopag i plasma med 59 % og den gennemsnitlige C<sub>max</sub> med 65 %.

Administration af en enkelt 25 mg dosis eltrombopag som pulver til oral suspension med et calciumrigt måltid med moderat fedt- og kalorieindhold reducerede det gennemsnitlige  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag i plasma med 75 % og den gennemsnitlige  $C_{max}$  med 79 %. Dette fald i eksponering blev formindsket, når en enkelt 25 mg dosis eltrombopag pulver til oral suspension blev administreret 2 timer før et calciumrigt måltid (gennemsnitlig  $AUC_{0-\infty}$  faldt med 20 % og gennemsnitlig  $C_{max}$  med 14 %).

Calciumfattige fødevarer (< 50 mg calcium), herunder frugt, mager skinke, oksekød og ikke-beriget (ikke tilsat calcium, magnesium eller jern) frugtjuice, ikke-beriget sojamælk og ikke-beriget korn påvirkede ikke plasmaeksponeringen for eltrombopag i signifikant grad uanset kalorie- og fedtindhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om anvendelse af eltrombopag til gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt.

Revolade skal ikke anvendes under graviditet.

##### Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Revolade bør ikke anvendes til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

##### Amning

Det er ukendt, om eltrombopag/metabolitter udskilles i human mælk. Dyrestudier har vist, at eltrombopag sandsynligvis udskilles i mælk (se pkt. 5.3), og en risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Revolade skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Fertiliteten blev ikke påvirket hos hanrotter eller hunrotter ved eksponeringer, der kunne sammenlignes med eksponeringerne hos mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Eltrombopag påvirker kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patientens kliniske status og indflydelsen af bivirkninger fra eltrombopag, herunder svimmelhed og mangel på agtpågivenhed, skal tages i betragtning, når det overvejes om patienten er i stand til at udføre opgaver, som kræver dømmekraft samt motoriske og kognitive evner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag af bivirkningsprofilen

#### Immun trombocytopeni hos voksne og pædiatriske patienter

Sikkerheden af Revolade blev vurderet hos voksne patienter (N = 763) på baggrund af de samlede data fra de dobbeltblindede, placebokontrollerede studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 patienter blev eksponeret til Revolade og 179 til placebo, foruden data fra de afsluttede åbne studier (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 (se pkt. 5.1). Patienterne fik forsøgsmedicinen i op til 8 år (i EXTEND). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede kvalme, diarré, forhøjet alaninaminotransferase og rygsmerter.

Sikkerheden af Revolade hos pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med tidligere behandlet ITP er blevet undersøgt i to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var et to-delt, dobbeltblindet og åbent, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i op til 13 uger i den randomiserede periode af studiet. PETIT (TRA108062) var et tre-delt, forskudt kohorte, kombineret ublindt og dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie. Patienter blev randomiseret i forholdet 2:1 og fik Revolade (n = 44) eller placebo (n = 21) i op til 7 uger. Bivirkningsprofilen var sammenlignelig med profilen set for voksne med nogle yderligere bivirkninger. Disse er markeret med ♦ i tabellen nedenfor. De mest almindelige bivirkninger I pædiatriske ITP patienter i alderen 1 år og ældre ( $\geq 3$  % og større end placebo) var øvre luftvejsinfektion, nasofaryngitis, hoste, pyreksi, mavesmerter, orofaryngeale smerter, tandpine og rinorré.

#### Trombocytopeni med HCV infektion hos voksne patienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede, multicenterstudier til vurdering af effekten og sikkerheden af Revolade hos trombocytopeniske patienter med HCV infektion, som var egnede til opstart af antiviral behandling. Sikkerhedspopulationen i HCV-studierne bestod alle af randomiserede patienter som fik dobbeltblindet forsøgsmedicin i 2. del af ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebo-behandling n = 232) og ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebo-behandling n = 252). Patienterne er analyseret i henhold til den behandling de har fået (total dobbeltblindet sikkerhedspopulation, Revolade n = 955 og placebo n = 484). De vigtigste alvorlige bivirkninger var hepatotoksicitet og trombotiske/tromboemboliske bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger, som forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede hovedpine, anæmi, nedsat appetit, hoste, kvalme, diarré, hyperbilirubinæmi, alopeci, pruritus, myalgi, pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser og ødemer.

#### Svær aplastisk anæmi hos voksne patienter

Revolades sikkerhed ved svær aplastisk anæmi er vurderet i et åbent enkeltgruppestudie (n = 43), i hvilket 11 patienter (26 %) blev behandlet i > 6 måneder, og 7 patienter (16 %) blev behandlet i > 1 år (se pkt. 5.1). De mest almindelige bivirkninger, der forekom hos mindst 10 % af patienterne inkluderede hovedpine, svimmelhed, hoste, orofaryngeale smerter, rinorré, kvalme, diarré, mavesmerter, forhøjede transaminaser, arthralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer, træthed og pyreksi.

## Liste over bivirkninger

Bivirkningerne fra ITP-studierne i voksne (n = 763), de pædiatriske ITP-studier (n = 171), HCV-studierne (n = 1 520), SAA-studierne (n = 43) og rapporterne efter markedsføring er angivet herunder i henhold til MedDRA systemorganklasser og hyppighed. Bivirkningerne er opstillet efter frekvens inden for hver systemorganklasse med den mest hyppige først. Den tilsvarende frekvenskategori for hver bivirkning er baseret på the følgende konvention (CIOMS III): meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), meget sjælden ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

### ITP-studie population

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Meget almindelig	Nasopharyngitis*, infektion i de øvre luftveje*
	Almindelig	Pharyngitis, influenza, herpes labialis, pneumoni, sinusitis, tonsillitis, infektion i luftvejene, gingivitis
	Ikke almindelig	Hudinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Rektosigmoid cancer
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Anæmi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, nedsat hæmoglobin, reduceret antal hvide blodlegemer
	Ikke almindelig	Anisocytose, hæmolytisk anæmi, myelocytose, forhøjet båndneutrofilantal, tilstedeværelse af myelocytter, forhøjet trombocytantal, forhøjet hæmoglobin
Immunsystemet	Ikke almindelig	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hypokaliæmi, nedsat appetit, forhøjet urinsyre i blodet
	Ikke almindelig	Anoreksi, urinsyregigt, hypokalcæmi
Psyriske forstyrrelser	Almindelig	Søvnforstyrrelser, depression
	Ikke almindelig	Apati, humørsvingninger, grådabilitet
Nervesystemet	Almindelig	Paræstesi, hypoæstesi, somnolens, migræne
	Ikke almindelig	Tremor, balanceforstyrrelser, dysæstesi, hemiparese, migræne med aura, perifer neuropati, perifer sensorisk neuropati, taleforstyrrelser, toksisk neuropati, vaskulær hovedpine
Øjne	Almindelig	Øjentørhed, sløret syn, øjensmerter, nedsat skarpsyn
	Ikke almindelig	Lentikulær uklarhed, bygningsfejl, kortikal katarakt, øget tåresekretion, retinal blødning, retinal pigment epitheliopati, forringet syn, unormale tests for skarpsyn, blefaritis, keratokonjunktivitis sicca
Øre og labyrint	Almindelig	Øresmerter, svimmelhed (vertigo)
Hjerte	Ikke almindelig	Takykardi, akut myokardieinfarkt, kardiovaskulære sygdomme, cyanose, sinus takykardi, QT-forlængelse ved EKG

Vaskulære sygdomme	Almindelig	Dyb venetrombose, hæmatomer, hedeture
	Ikke almindelig	Emboli, overfladisk tromboflebitis, rødmen
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste <sup>♦</sup>
	Almindelig	Orofaryngeal smerte <sup>♦</sup> , rinorré <sup>♦</sup>
	Ikke almindelig	Pulmonal emboli, pulmonalt infarkt, nasalt ubehag, orofaryngeale blærer, sinusforstyrrelse, søvnapnø
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré
	Almindelig	Mundsår, tandpine <sup>♦</sup> , opkast, abdominalsmerter <sup>*</sup> , blødning fra munden, flatulens <sup>*</sup> Meget almindelig hos pædiatrisk patienter med ITP
	Ikke almindelig	Mundtørhed, glossodyn, abdominal ømhed, misfarvet fæces, madforgiftning, hyppig afføring, hæmatemese, oral ubehag
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjet alaninaminotransferase <sup>†</sup>
	Almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase <sup>†</sup> , hyperbilirubinæmi, unormal hepatisk funktion
	Ikke almindelig	Kolestasis, hepatisk læsion, hepatitis, lægemiddelinduceret leverskade
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, hårtab, hyperhidrose, generaliseret kløe, petekkier
	Ikke almindelig	Urticaria, dermatose, koldsved, erytem, melanose, pigmentfejl, ændret hudfarve, hudeksfoliation
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Rygsmarter
	Almindelig	Muskelsmerter, muskelspasmer, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter
	Ikke almindelig	Muskelsvaghed
Nyrer og urinveje	Almindelig	Proteinuri, forhøjet kreatinin i blodet, trombotisk mikroangiopati med nyresvigt <sup>‡</sup>
	Ikke almindelig	Nyresvigt, leukocyturi, lupus nefritis, nykturi, forhøjet urinstof i blodet, forhøjet protein/kreatinin-ratio i urinen
Det reproduktive system og mammae	Almindelig	Menoragi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Almindelig	Pyreksi <sup>*</sup> , brystsmarter, asteni <sup>*</sup> Meget almindelig hos pædiatrisk patienter med ITP
	Ikke almindelig	Varmefølelse, blødning ved punktur af blodkar, anspændthed, sårinflammation, utilpashed, følelse af fremmedlegeme
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet alkalisk fosfatase
	Ikke almindelig	Forhøjet albumin i blodet, forhøjet total protein, nedsat albumin i blodet, forhøjet pH i urinen
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Ikke almindelig	Solskoldning

<sup>♦</sup> Yderligere bivirkninger observeret i pædiatriske studier (i alderen 1 til 17 år).

<sup>†</sup> Forhøjet alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan forekomme samtidig, men med en lavere frekvens

<sup>‡</sup> Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer akut nyreskade og nyresvigt



**Population i HCV-studierne (i kombination med antiviral interferon og ribavirin behandling)**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Urinvejsinfektion, infektion i de øvre luftveje, bronkitis, nasopharyngitis, influenza, herpes labialis
	Ikke almindelig	Gastroenteritis, pharyngitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Almindelig	Malign levertumor
Blod- og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi
	Almindelig	Lymfopeni
	Ikke almindelig	Hæmolytisk anæmi
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit
	Almindelig	Hyperglykæmi, abnormt væggtab
Psykkiske forstyrrelser	Almindelig	Depression, angst, søvnforstyrrelser
	Ikke almindelig	Konfusion, agitation
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed, opmærksomhedsforstyrrelser, dysgeusi, hepatisk encefalopati, letargi, hukommelsesbesvær, paræstesi
Øjne	Almindelig	Katarakt, retinale ekssudater, øjentørhed, okulær icterus, retinal hæmorrhagi
Øre og labyrinth	Almindelig	Svimmelhed (vertigo)
Hjerte	Almindelig	Palpitationer
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste
	Almindelig	Dyspnø, orofaryngeal smerte, funktionsdyspnø, produktiv hoste
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme, diarré
	Almindelig	Opkast, ascites, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, mundtørhed, obstipation, udspilet abdomen, tandpine, stomatitis, gastroøsofageal reflux, hæmorider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer
	Ikke almindelig	Blødning fra øsofagusvaricer, gastritis, aftøs stomatitis
Lever og galdeveje	Almindelig	Hyperbilirubinæmi, gulsot, lægemiddelinduceret leverskade
	Ikke almindelig	Portal venetrombose, leversvigt

Hud og subkutane væv	Meget almindelig	Kløe
	Almindelig	Udslæt, tør hud, eksem, kløende udslæt, erytem, hyperhidrose, generaliseret kløe, alopeci
	Ikke almindelig	Hudlæsion, misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden, nattesved
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelsmerter
	Almindelig	Ledsmerter, muskelspasmer, rygsmerter, smerter i ekstremiteterne, muskuloskeletale smerter, knoglesmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Trombotisk mikroangiopati med nyresvigt <sup>†</sup> , dysuri
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Pyreksi, træthed, influenzalignende symptomer, asteni, kulderystelser
	Almindelig	Irritabilitet, smerter, utilpashed, reaktion på injektionsstedet, ikke-kardielle smerter i brystkassen, ødem, perifert ødem
	Ikke almindelig	Kløe ved injektionsstedet, udslæt på injektionsstedet, ubehag i brystkassen
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet bilirubin i blodet, vægttab, reduceret antal hvide blodlegemer, nedsat hæmoglobin, nedsat neutrofil, forhøjet INR (international normaliseret ratio), forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forhøjet blodglukose, nedsat albumin i blodet
	Ikke almindelig	QT-forlængelse ved EKG

<sup>†</sup> Kombineret bivirkningsterm med de foretrukne termer oliguri, nyresvigt og nedsat nyrefunktion

## Population i SAA-studierne

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Blod- og lymfesystem	Almindelig	Neutropeni, miltinfarkt
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Jernophobning, nedsat appetit, hypoglykæmi, øget appetit
Psykiske forstyrrelser	Almindelig	Angst, depression
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine, svimmelhed
	Almindelig	Synkope
Øjne	Almindelig	Tørre øjne, katarakt, okulær icterus, sløret syn, nedsat syn, flydere i glaslegemet
Luftveje, thorax og mediastinum	Meget almindelig	Hoste, orofaryngeale smerter, rinorré
	Almindelig	Epistaxis
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Diarré, kvalme, gingivalblødning, abdominalsmerter
	Almindelig	Blærer i mundens slimhinde, smerter i munden, opkastning, ubehag i abdomen, obstipation, abdominal distension, dysfagi, misfarvet afføring, opsvulmet tunge, forstyrrelse af den gastrointestinale motilitet, flatulens
Lever og galdeveje	Meget almindelig	Forhøjede aminotransferaser
	Almindelig	Hyperbilirubinæmi, gulsot
	Ikke kendt	Lægemiddelinduceret leverskade* * Der er blevet rapporteret tilfælde af lægemiddelinduceret leverskade hos patienter med ITP og HCV
Hud og subkutane væv	Almindelig	Petekier, udslæt, kløe, urticaria, hudlæsioner, makulært udslæt
	Ikke kendt	Misfarvning af huden, hyperpigmentering af huden
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Artralgi, ekstremitetssmerter, muskelspasmer
	Almindelig	Rygsmarter, muskelsmerter, knoglesmerter
Nyrer og urinveje	Almindelig	Kromaturi
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed, pyreksi, kulderystelser
	Almindelig	Asteni, perifert ødem, utilpashed
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet kreatin-fosfokinase i blodet

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

#### Trombotiske/tromboemboliske hændelser (TEEs)

I tre kontrollerede og to ikke-kontrollerede kliniske studier blandt voksne patienter med ITP, som fik eltrombopag (n = 446), fik 17 patienter i alt 19 tromboemboliske hændelser, som omfattede (med faldende hyppighed) dyb venetrombose (n = 6), lungeemboli (n = 6), akut myokardieinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2) og emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I et placebo-kontrolleret studie (n = 288, sikkerhedspopulation) efter to ugers behandling forud for invasive indgreb oplevede 6 ud af 143 (4 %) voksne patienter med kronisk leversygdom, der fik eltrombopag, 7 TEEs i det portale venesystem, og 2 ud af 145 (1 %) patienter i placebogruppen oplevede 3 TEEs. Fem ud af de 6 patienter, der blev behandlet med eltrombopag, oplevede TEE ved et trombocytantal > 200 000 pr. µl.

Der blev ikke identificeret nogen specifikke risikofaktorer hos patienter, der oplevede en TEE, med undtagelse af trombocytal  $\geq 200\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (se pkt. 4.4).

I kontrollerede studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV ( $n = 1\ 439$ ) oplevede 38 ud af 955 patienter (4 %), som blev behandlet med eltrombopag, en TEE, og 6 ud af 484 patienter (1 %) i placebogruppen oplevede TEE. Portal venetrombose var den mest almindelige TEE i begge behandlingsgrupper (2 % af patienterne, som blev behandlet med eltrombopag, i forhold til 1 % for placebo)(se pkt. 4.4). Patienter med lave albumin-niveauer ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD  $\geq 10$  havde 2-fold større risiko for at få TEEs end dem med højere albumin-niveauer; patienter  $\geq 60$  år havde 2-fold større risiko for at få TEEs sammenlignet med yngre patienter.

#### Hepatisk dekomensation (anvendelse med interferon)

Patienter med kronisk HCV og cirrose kan have en risiko for hepatisk dekomensation, når de behandles med interferon alfa. I 2 kontrollerede kliniske studier blandt trombocytopeniske patienter med HCV blev der rapporteret hepatisk dekomensation (ascites, hepatisk encefalopati, variceblødning, spontan bakteriel peritonitis) oftere i eltrombopag armen (11 %) end i placebo armen (6 %). Hos patienter med lavt albumin-niveau ( $\leq 35$  g/l) eller med MELD-score  $\geq 10$  ved *baseline* var der 3 gange større risiko for hepatisk dekomensation og en øget risiko for at få en dødelig bivirkning sammenlignet med de patienter, med mindre fremskreden sygdom. Eltrombopag skal kun administreres til disse patienter efter grundig overvejelse af forventede fordele i forhold til mulige risici. Patienter med disse karakteristika skal monitoreres tæt for tegn og symptomer på hepatisk dekomensation (se pkt. 4.4).

#### Hepatotoksicitet

I de kontrollerede kliniske studier med eltrombopag til kronisk ITP sås stigning i ALAT, ASAT og bilirubin i serum (se pkt. 4.4).

Disse fund var oftest lette (grad 1-2), reversible og ikke fulgt af klinisk signifikante symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion. På tværs af de 3 placebo-kontrollerede studier med voksne patienter med kronisk ITP havde 1 patient i placebogruppen og 1 patient i eltrombopag-gruppen et unormalt levertal af grad 4. I to placebokontrollerede studier med pædiatriske patienter (i alderen 1 til 17 år) med kronisk ITP blev der rapporteret ALAT  $\geq 3$  x ULN hos 4,7 % og 0 % af henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I 2 kontrollerede kliniske studier med patienter med HCV blev der rapporteret ALAT- eller ASAT  $\geq 3$  x ULN hos henholdsvis 34 % i eltrombopag-gruppen og 38 % i placebogruppen. De fleste patienter, der får eltrombopag i kombination med peginterferon/ribavirin, vil opleve indirekte hyperbilirubinæmi. Samlet blev der rapporteret et niveau af totalbilirubin på  $\geq 1,5$  x ULN hos henholdsvis 76 % i eltrombopag-gruppen og 50 % i placebogruppen.

I fase II enkeltgruppestudiet med monoterapi til refraktær SAA, blev der samtidig rapporteret ALAT eller ASAT  $> 3$  x ULN med totalbilirubin (indirekte)  $> 1,5$  x ULN hos 5 % af patienter. Totalbilirubin  $> 1,5$  x ULN forekom hos 14 % af patienterne.

#### Trombocytopeni efter seponering af behandling

I de 3 kontrollerede, kliniske ITP-studier sås et forbigående fald i trombocytallet, efter seponering af behandlingen, til et niveau under udgangsniveauet hos hhv. 8 % i eltrombopag-gruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

### Forhøjet knoglemarvsretikulin

På tværs af programmet var der ingen patienter, der viste tegn på klinisk relevante knoglemarvs-abnormiteter eller kliniske fund, der indikerede en dysfunktion af knoglemarven. Hos et lille antal ITP-patienter blev behandlingen med eltrombopag seponeret pga. knoglemarvsretikulin (se pkt. 4.4).

### Cytogenetiske anomalier

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en startdosis på 50 mg/dag (øget hver 2 uge til maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 17,1 % af voksne patienter [7/41 (hvoraf 4 havde ændringer i kromosom 7)]. I studiet var den gennemsnitlige tid til en cytogenetisk anomalitet 2,9 måneder.

I det kliniske fase II-studie til refraktær SAA med eltrombopag ved en dosis på 150 mg/dag (med etnisk eller aldersrelaterede modifikationer som indiceret) (ELT116826), blev nye cytogenetiske anomalier set hos 22,6 % af voksne patienter [7/31 (hvoraf 3 havde ændringer i kromosom 7)]. Alle 7 patienter havde normal cytogenetik ved *baseline*. Seks patienter havde cytogenetisk anomalitet ved måned 3 af behandling med eltrombopag, og en patient havde cytogenetisk anomalitet ved måned 6.

### Hæmatologisk malignitet

I det ublindede enkeltgruppestudie med SAA blev tre (7 %) patienter diagnosticeret med MDS efter behandling med eltrombopag. I de to igangværende studier (ELT116826 og ELT116643) er henholdsvis 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) patienter blevet diagnosticeret med MDS eller AML.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

I tilfælde af overdosis kan trombocytallet stige voldsomt og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikationer. I tilfælde af en overdosis bør oral administration af et metallisk kation-holdigt præparat overvejes, f.eks. calcium, aluminium eller magnesium, for at chelere eltrombopag og således begrænse absorptionen. Trombocytallet skal følges nøje. Behandlingen med eltrombopag bør påbegyndes igen i overensstemmelse med doserings- og administrationsanbefalingerne (se pkt. 4.2).

I de kliniske studier blev der rapporteret om én overdosis, hvor en patient indtog 5 000 mg eltrombopag. De rapporterede bivirkninger omfattede et mildt udslæt, forbigående bradykardi, ALAT- og ASAT-forhøjelser samt træthed. Leverenzymen, målt mellem dag 2 og 18 efter indtagelsen, nåede sit maksimum ved 1,6 gange den øvre normalgrænse i ASAT, 3,9 gange den øvre normalgrænse i ALAT og 2,4 gange den øvre normalgrænse i samlet bilirubin. Trombocytallet var 672 000 pr.  $\mu$ l på dag 18 efter indtagelsen, og det maksimale trombocytaltal var 929 000 pr.  $\mu$ l. Alle hændelser forsvandt uden komplikationer efter behandlingen.

Da eltrombopag ikke udskilles i signifikant grad gennem nyrerne, og i høj grad er bundet til plasmaproteiner, forventes hæmodialyse ikke at være en effektiv metode til at forbedre udskillelsen af eltrombopag.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Anti-hæmorrhagisk middel, ATC-kode: B02BX 05.

#### Virkningsmekanisme

TPO, der er den endogene ligand for TPO-R, er det vigtigste cytokin, der indgår i reguleringen af megakaryopoiesen og produktionen af trombocytter. Eltrombopag interagerer med det transmembrane område af den humane TPO-R og initierer en signaleringskaskade. Denne signaleringskaskade ligner, men er ikke identisk med, signalkaskaden for det endogene TPO inklusive proliferation og differentiering fra knoglemarvens stamceller.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Studier med immun (primær) trombocytopeni (ITP)

Sikkerheden af og effekten ved eltrombopag er vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede fase III-studier; RAISE (TRA102537) og TRA100773B samt i to ublindede studier; REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325). Studierne er udført med voksne patienter med tidligere behandlet ITP. Samlet set blev eltrombopag givet til 277 ITP-patienter i mindst 6 måneder og 202 patienter i mindst 1 år. Fase II enkeltgruppestudiet TAPER (CETB115J2411) evaluerede sikkerhed og effekt af eltrombopag og dets evne til at inducere vedvarende respons efter seponering af behandlingen i 105 voksne ITP-patienter med recidiv eller manglende respons på førstelinje kortikosteroidbehandling.

##### *Dobbeltblindede, placebokontrollerede studier*

###### RAISE:

197 ITP-patienter blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 135) mod placebo (n = 62). Patienterne blev randomiseret på baggrund af splenektomi-status, om de tog ITP-lægemidler ved udgangsniveauet og trombocytallet ved udgangsniveauet. Eltrombopag-dosis blev justeret i løbet af behandlingsperioden på 6 måneder ud fra den enkeltes trombocytaltal. Alle patienter begyndte med 50 mg eltrombopag. Fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen blev 15-28 % af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag fastholdt på ≤ 25 mg og 29-53 % på 75 mg.

Endvidere kunne patienterne trække deres anden ITP-medicin ned og modtog "rescue"-medicin ud fra den lokale standardbehandling. Mere end halvdelen af alle patienter i hver behandlingsgruppe havde tidligere fået ≥ 3 ITP-behandlinger, og 36 % af patienterne var tidligere splenektomerede.

Mediantrombocytaltallet ved udgangsniveauet var 16 000 pr. µl i begge behandlingsgrupper, og i eltrombopag-gruppen blev mediantrombocytaltallet fastholdt over 50 000 pr. µl ved alle besøg fra dag 15; i modsætning hertil forblev mediantrombocytaltallet i placebogruppen < 30 000 pr. µl gennem hele studiet.

Et trombocytaltalrespons mellem 50 000 – 400 000 pr. µl uden "rescue"-behandling, blev opnået hos signifikant flere patienter i eltrombopag-behandlingsgruppen i den 6 måneder lange behandlingsperiode (p < 0,001). 54 % af patienterne, der blev behandlet med eltrombopag, og 13 % af de placebobehandlede patienter nåede dette responsniveau efter 6 ugers behandling. Et lignende trombocytaltalrespons blev bibeholdt i hele studieperioden, svarende til at 52 % og 16 % af patienterne responderede ved afslutningen af den 6 måneders lange behandlingsperiode.

**Tabel 4 Sekundære effektresultater fra RAISE**

	Eltrombopag n = 135	Placebo n = 62
De væsentligste sekundære endepunkter		
Antal kumulative uger med trombocytal på $\geq 50\ 000 - 400\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ , middelværdi (standardafvigelse)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patienter med $\geq 75\ %$ af målingerne i det tilsigtede interval ( $50\ 000 - 400\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ ), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	< 0,001	
Patienter med blødning (WHO niveau 1-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,012	
Patienter med blødning (WHO niveau 2-4) på et tidspunkt i løbet af de 6 måneder, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,002	
Behov for ”rescue”-behandling, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,001	
Patienter, der modtager ITP-behandling ved udgangsniveauet (n)	63	31
Patienter, som forsøgte at reducere eller stoppe med udgangsniveau-behandlingen, n (%) <sup>b</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,016	

a Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

b 21 ud af 63 patienter (33 %), der blev behandlet med eltrombopag, og som tog et ITP-lægemiddel ved udgangsniveauet, stoppede alle udgangsniveau-ITP-lægemidler permanent.

Ved udgangsniveauet rapporterede mere end 70 % af ITP-patienterne i hver behandlingsgruppe om blødning (WHO-niveau 1-4) og mere end 20 % om klinisk signifikant blødning (WHO-niveau 2-4). Andelen af eltrombopag-behandlede patienter med blødning (niveau 1-4) og klinisk signifikant blødning (niveau 2-4) faldt fra udgangsniveauet med ca. 50 % fra dag 15 til afslutningen af behandlingen, i hele behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære endepunkt var andelen af respondenter, der blev defineret som ITP-patienter, der oplevede en stigning i trombocytal til  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  på dag 43 fra et udgangsniveau på  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . Patienter, som trak sig ud før tid pga. et trombocytal på  $> 200\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , ansås for at være respondenter, mens de der ophørte af andre grunde ansås for at være ikke-respondenter uanset trombocytal. I alt 114 patienter med tidligere behandlet ITP blev randomiseret i forholdet 2:1, eltrombopag (n = 76) mod placebo (n = 38).

**Tabel 5    Effekteresultater fra TRA100773B**

	Eltrombopag n = 74	Placebo n = 38
De væsentligste primære endepunkter		
Egnet til effektanalyse, n	73	37
Patienter med trombocytaltal på $\geq 50\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ efter op til 42 dages administration (sammenlignet med et udgangsniveau på $< 30\ 000$ pr. $\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	< 0,001	
De væsentligste sekundære endepunkter		
Patienter med blødningmåling på dag 43, n	51	30
Blødning (WHO-niveau 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -værdi <sup>a</sup>	0,029	

a    Logistisk regressionsmodel justeret for stratificeringsvariable i randomiseringen

Både i RAISE- og TRA100773B-studierne var responset på eltrombopag ved randomisering, i forhold til placebo, det samme, uanset anvendelsen af ITP-lægemidler, splenektomi-status og trombocytaltal ved udgangsniveau ( $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $> 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ).

I RAISE- og TRA100773B-studierne, i subgruppen af ITP-patienter med et trombocytaltal ved udgangsniveau på  $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , nåede mediantrombocytaltallet ikke det tilsigtede niveau ( $> 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ), selvom 43 % af disse eltrombopag-behandlede patienter responderede efter 6 uger behandling i begge studier. Herudover responderede 42 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet, med et trombocytaltal ved udgangsniveau på  $\leq 15\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , ved udgangen af den 6 måneders behandlingsperiode. 42 til 60 % af de eltrombopag-behandlede patienter i RAISE-studiet fik 75 mg fra dag 29 og til afslutningen af behandlingen.

#### Åbne ikke-kontrollerede studier

##### REPEAT (TRA108057):

Dette åbne studie med gentagne doser (3 cykler á 6 ugers behandling efterfulgt af 4 uger uden behandling) viste, at episodisk anvendelse med flere behandlinger med eltrombopag ikke har påvist mangel på respons.

##### EXTEND (TRA105325):

I dette forlængede, åbne studie blev eltrombopag givet til 302 ITP-patienter; 218 patienter gennemførte 1 år, 180 gennemførte 2 år, 107 gennemførte 3 år, 75 gennemførte 4 år, 34 gennemførte 5 år, og 18 gennemførte 6 år. Det mediane trombocytaltal ved *baseline* var  $19\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  før administration af eltrombopag. Det mediane trombocytaltal ved 1, 2, 3, 4, 5, 6, og 7 år i studiet var hhv.  $85\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $85\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $105\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $64\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $119\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $76\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

##### TAPER (CETB115J2411):

Dette var et enkeltgruppe fase II-studie, som inkluderede ITP-patienter, der efter behandlingssvigt med førstelinje kortikosteroider blev behandlet med eltrombopag uafhængigt af tid siden diagnose. Sammenlagt 105 patienter blev inkluderet i studiet og opstartede behandling med 50 mg eltrombopag en gang dagligt (25 mg en gang dagligt for patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse). Eltrombopag-dosis blev justeret undervejs i behandlingsperioden baseret på individuelle trombocytaltal med målet at opnå et trombocytaltal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ .

Af de 105 patienter, som blev inkluderet i studiet og blev behandlet med mindst én dosis af eltrombopag, fuldførte 69 patienter (65,7 %) behandlingen, og 36 patienter (34,3 %) afbrød behandlingen før tid.



### Analyse af vedvarende respons efter behandling

Det primære endepunkt var andelen af patienter med vedvarende respons efter behandling ved 12. måned. Patienter, som opnåede et trombocytaltal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  og opretholdt et trombocytaltal på ca.  $100\ 000/\mu\text{l}$  i 2 måneder (ingen målinger under  $70\ 000/\mu\text{l}$ ), egnede sig til nedtrapning af eltrombopag og seponering af behandling. For at kunne blive betragtet som at have opnået et vedvarende respons efter behandling, skulle en patient opretholde et trombocytaltal på  $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ , uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi i 12 måneder under både nedtrapningsperioden og efter seponering af behandling.

Varigheden af nedtrapning blev individualiseret afhængig af startdosis og patientens respons. Såfremt trombocytaltallet var stabilt, anbefalede nedtrapningsskemaet dosisreduktioner på 25 mg hver anden uge. Efter den daglige dosis havde været reduceret til 25 mg i 2 uger, blev dosen på 25 mg kun administreret hver anden dag i 2 uger indtil seponering af behandling. For patienter af øst-/sydøstasiatisk oprindelse blev nedtrapningen udført i mindre reduktioner af 12,5 mg hver anden uge. Hvis der skete et tilbagefald (defineret som et trombocytaltal  $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ), blev patienterne tilbudt et nyt forløb med eltrombopag med en passende startdosis.

89 patienter (84,8 %) opnåede et komplet respons (trombocytaltal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ) (trin 1, tabel 6) og 65 patienter (61,9 %) kunne opretholde det komplette respons i mindst 2 måneder uden trombocytaltal under  $70\ 000/\mu\text{l}$  (trin 2, tabel 6). 44 patienter (41,9 %) kunne trappes ned på eltrombopag indtil seponering af behandling og samtidig opretholde et trombocytaltal  $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$  uden tilfælde af blødning eller brug af "rescue"-terapi (trin 3, tabel 6).

Studiet opnåede det primære formål ved at påvise, at eltrombopag var i stand til at inducere vedvarende respons efter behandling, uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi, i 32 af de 105 inkluderede patienter (30,5 %;  $p < 0.0001$ ; 95 % CI: 21,9, 40,2) ved 12. måned (trin 4, tabel 6). Ved 24. måned opretholdt 20 af de 105 inkluderede patienter vedvarende respons efter behandling uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi (trin 5, tabel 6).

Medianvarigheden af vedvarende respons efter seponering af behandling ved 12. måned var 33,3 uger (min-max: 4-51), og medianvarigheden af vedvarende respons efter seponering af behandling ved 24. måned var 88,6 uger (min-max: 57-107).

12 patienter oplevede manglende respons efter nedtrapning og seponering af eltrombopag behandling. 8 af disse genstartede eltrombopag, og 7 heraf genoprettede respons.

Under den 2-årige opfølgingsperiode oplevede 6 ud af 105 patienter (5,7 %) tromboemboliske hændelser, hvoraf 3 patienter (2,9 %) oplevede dyb venetrombose, 1 patient (1,0 %) oplevede superficiel venetrombose, 1 patient (1,0 %) oplevede sinus cavernosus-trombose, 1 patient (1,0 %) oplevede en cerebrovaskulær ulykke, og 1 patient (1,0 %) oplevede lungeemboli. Af de 6 patienter oplevede 4 patienter tromboemboliske hændelser, der blev rapporteret som værende af 3. grad eller værre, og 4 patienter oplevede tromboemboliske hændelser, som blev rapporteret som værende alvorlige. Ingen fatale tilfælde blev rapporteret.

20 ud af 105 patienter (19,0 %) oplevede milde til alvorlige blødningshændelser under behandlingen, før nedtrapning blev påbegyndt. 5 ud af 65 patienter (7,7 %), som begyndte nedtrapning, oplevede milde til moderate blødningshændelser undervejs i nedtrapningen. Ingen alvorlige blødningshændelser indtrådte under nedtrapning. Af de patienter, som nedtrappede og seponerede eltrombopag behandlingen, oplevede 2 ud af 44 patienter (4,5 %) milde til moderate blødningshændelser efter seponering af behandling inden den 12. måned. Ingen alvorlige blødningshændelser indtrådte under denne periode. Ingen af patienterne, som fik seponeret eltrombopag og indgik i den 2-årige opfølgingsperiode, oplevede blødningshændelser i løbet af det 2. år. 2 fatale intrakranielle blødningshændelser blev rapporteret under den 2-årige opfølgingsperiode. Begge hændelser indtrådte under behandling og ikke i sammenhæng med nedtrapning. Hændelserne blev ikke betragtet som værende relateret til studiebehandlingen.

Den samlede sikkerhedsanalyse er konsistent med tidligere rapporteret data og risk/benefit-vurderingen forbliver uændret ved brugen af eltrombopag hos patienter med ITP.

**Tabel 6 Andel af patienter med vedvarende respons efter behandling ved 12. måned og ved 24. måned (fuldstændigt analysedatasæt) i TAPER**

	Alle patienter N=105		Test af hypotese	
	n (%)	95 % CI	p-værdi	Reject H0
Trin 1: Patienter, som opnåede trombocytal $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ mindst én gang	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Trin 2: Patienter, som kunne opretholde stabilt trombocytal i 2 måneder efter at have opnået $100\ 000/\mu\text{l}$ (ingen tal $< 70\ 000/\mu\text{l}$ )	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Trin 3: Patienter, som var i stand til at nedtrappe eltrombopag indtil seponering af behandling og opretholde trombocytal $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Trin 4: Patienter med vedvarende respons efter behandling til 12. måned, som kunne opretholde trombocytal på $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$< 0,0001^*$	Ja
Trin 5: Patienter med vedvarende respons efter behandling fra 12. måned til 24. måned, som kunne opretholde trombocytal på $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ uden blødningshændelser eller brug af "rescue"-terapi	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Det totale antal patienter i behandlingsgruppen. Dette er denominatoren for procent (%) beregning.

n: Antal patienter i den tilsvarende kategori.

Konfidensintervallet(CI) på 95 % for frekvensdistributionen blev beregnet vha. Clopper-Pearson eksakt-metoden.

Clopper-Pearson test blev brugt til at teste om andelen af respondenter var  $> 15\%$ . CI og p-værdier er rapporteret.

\* Indikerer statistisk signifikans (enkeltsidet) på 0,05 signifikansniveau.

#### Analyse af resultaterne af behandlingsrespons over tid siden ITP-diagnose

En ad-hoc analyse blev udført på de n=105 patienter over tid siden ITP-diagnose for at vurdere eltrombopag-respons på tværs af fire forskellige ITP-kategorier over tid siden diagnose (nyligt diagnosticeret ITP  $< 3$  måneder, persisterende ITP 3 til  $< 6$  måneder, persisterende ITP 6 til  $\leq 12$  måneder, og kronisk ITP  $> 12$  måneder). 49 % af patienterne (n=51) havde en ITP-diagnose på  $< 3$  måneder, 20% (n=21) på 3 til  $< 6$  måneder, 17 % (n=18) på 6 til  $\leq 12$  måneder og 14 % (n=15) på  $> 12$  måneder.

Frem til skæringsdatoen (22-Okt-2021) fik patienterne eltrombopag i en median (Q1-Q3) varighed på 6,2 måneder (2,3-12,0 måneder). Det mediane (Q1-Q3) trombocytal var  $16\ 000/\mu\text{l}$  (7 800-28 000/ $\mu\text{l}$ ).

Trombocytalrespons, defineret som trombocytal  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  mindst en gang ved uge 9 uden "rescue"-terapi, blev opnået i 84 % (95 % CI: 71 % til 93 %) af nydiagnosticerede ITP-patienter, 91 % (95 % CI: 70 % til 99 %) og 94 % (95 % CI: 73 % til 100 %) af persisterende ITP-patienter (dvs. med henholdsvis ITP-diagnose i 3 til  $< 6$  måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og i 87 % (95 % CI: 60 % til 98 %) af kroniske ITP-patienter.

Forekomsten af komplet respons, defineret som trombocytal  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$  mindst en gang ved uge 9 uden "rescue"-terapi, var 75 % (95 % CI: 60 % til 86 %) for nydiagnosticerede ITP-patienter, 76 % (95 % CI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % CI: 47 % til 90 %) for persisterende ITP-patienter (ITP-diagnose henholdsvis 3 til  $< 6$  måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og 87 % (95 % CI: 60 % til 98 %) for kroniske ITP-patienter.

Forekomsten af vedvarende respons, defineret som trombocytstal  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$  for mindst 6 ud af 8 konsekutive vurderinger uden "rescue"-terapi i løbet af de første 6 måneder af studiet, var 71 % (95 % CI: 56 % til 83 %) i nydiagnosticerede ITP-patienter, 81 % (95 % CI: 58 % til 95 %) og 72 % (95 % CI: 47 % til 90,3 %) i persisterende ITP-patienter (ITP-diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til  $\leq 12$  måneder), og 80 % (95 % CI: 52 % til 96 %) i kroniske ITP-patienter.

Ved vurdering med WHO's blødningsskala varierede andelen af nydiagnosticerede og persisterende ITP-patienter uden blødning efter/ved udgangen af uge 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kroniske ITP-patienter var det 93 % sammenlignet med 73 % ved baseline.

Eltrombopags sikkerhed var konsistent på tværs af alle ITP-kategorier og på linje med dets kendte sikkerhedsprofil.

Der er ikke udført kliniske studier, der sammenligner eltrombopag med andre behandlingsmuligheder (f.eks. splenektomi). Den langsigtede sikkerhed af eltrombopag bør overvejes, før behandlingen påbegyndes.

#### *Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)*

Eltrombopags sikkerhed og effekt hos pædiatriske patienter er blevet undersøgt i to studier.

#### *TR115450 (PETIT2):*

Det primære endepunkt var vedvarende respons, defineret som den andel af patienterne, der fik eltrombopag, og som sammenlignet med placebo, opnåede trombocytstal  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i mindst 6 ud af 8 uger (uden brug af redningsmedicin), mellem uge 5 og 12 i løbet af den dobbeltblindede randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med kronisk ITP i mindst 1 år og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling eller var ikke i stand til at fortsætte med andre ITP-behandlinger af en medicinsk årsag og havde trombocytstal  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . Tooghalvfems patienter blev randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Eltrombopagdosens justeres ud fra individuelle trombocytstal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopagpatienterne (40 %) sammenlignet med placebo-patienterne (3 %) det primære endepunkt (Odds Ratio: 18,0 [95 % CI: 2,3; 140,9] p < 0,001), og resultaterne var omtrent ens på tværs af de tre alderskohorter (tabel 7).

**Tabel 7 Vedvarende trombocytresponsrater efter alderskohorte hos pædiatriske patienter med kronisk ITP**

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

Statistisk set havde færre eltrombopagpatienter behov for redningsmedicin under den randomiserede periode sammenlignet med placebo-patienterne (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], p = 0,032).

Ved baseline rapporterede 71 % af patienterne i eltrombopag-gruppen og 69 % i placebo-gruppen om nogen form for blødning (WHO grad 1-4). Ved uge 12 var andelen af eltrombopagpatienter, der rapporterede om nogen form for blødning, faldet til halvdelen af baselineværdien (36 %). Til sammenligning var der ved uge 12 55 % af placebo-patienterne, der rapporterede om nogen form for blødning.

Patienterne fik først lov til at reducere eller afbryde deres baseline ITP-behandling under studiets åbne fase, og 53 % (8/15) af patienterne kunne reducere (n = 1) eller afbryde (n = 7) baseline ITP-behandlingen, hovedsagelig kortikosteroider, uden behov for redningsmedicin.

#### *TRA108062 (PETIT):*

Det primære endepunkt var andelen af patienter, der opnåede trombocytal  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  mindst én gang mellem uge 1 og 6 i den randomiserede periode. Patienterne var diagnosticeret med ITP mindst 6 måneder tidligere og havde refraktær sygdom eller recidiv efter mindst én tidligere ITP-behandling med trombocytal  $< 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ . I studiets randomiserede del blev patienterne randomiseret efter tre alderskohortestrata (2:1) til eltrombopag (n = 45) eller placebo (n = 22). Eltrombopag-dosen kunne justeres ud fra individuelle trombocytal.

Samlet set opnåede en signifikant højere andel af eltrombopagpatienterne (62 %) sammenlignet med placebo-patienterne (32 %) det primære endepunkt (Odds Ratio: 4,3 [95 % CI: 1,4; 13,3] p = 0,011).

Der blev observeret vedvarende respons hos 50 % af de initiale respondenter i løbet af 20 ud af 24 uger i PETIT 2 studiet og 15 ud af 24 uger i PETIT studiet.

#### *Studier omhandlende trombocytopeni ved kronisk hepatitis C*

Effekt og sikkerhed ved eltrombopag i behandling af trombocytopeni hos patienter med HCV-infektion blev vurderet i to randomiserede, dobbeltblindede og placebokontrollerede studier. I ENABLE 1 blev der benyttet peginterferon alfa-2a plus ribavirin som antiviral behandling, og i ENABLE 2 blev der benyttet peginterferon alfa-2b plus ribavirin. Patienterne fik ikke direkte virkende antivirale midler. I begge studier blev patienter med et trombocytal på  $< 75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  inkluderet og stratificeret efter trombocytal ( $< 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  til  $< 75\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ), HCV-RNA ved screeningen ( $< 800\ 000$  IE/ml og  $\geq 800\ 000$  IE/ml) og HCV-genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Sygdomskaraktistika ved udgangsniveauet var tilsvarende i begge studier og var overensstemmende med en patientpopulation med HCV og kompenseret cirrose. Størstedelen af patienterne var HCV-genotype 1 (64 %) og havde brodannende fibrose/cirrose. 31 % af patienterne var tidligere blevet behandlet for HCV, primært med pegyleret interferon plus ribavirin. Det mediane trombocytal ved *baseline* var 59 500 pr.  $\mu\text{l}$  i begge behandlingsgrupper: 0,8 %, 28 % og 72 % af de rekrutterede patienter havde trombocytal på hhv.  $< 20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ ,  $< 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  og  $\geq 50\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

Studierne bestod af to faser – en fase før antiviral behandling og en fase med antiviral behandling. I fasen før antiviral behandling fik patienterne ublindt eltrombopag med henblik på at øge trombocytallet til  $\geq 90\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i ENABLE 1 og til  $\geq 100\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  i ENABLE 2. Mediantiden til opnåelse af det tilsigtede trombocytal på  $\geq 90\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (ENABLE 1) eller  $\geq 100\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  (ENABLE 2) var 2 uger.

Det primære endepunkt i begge studier var opretholdt virologisk respons (SVR), der blev defineret som procentdel af patienter uden påviselig HVC-RNA 24 uger efter, at den planlagte behandlingsperiode var afsluttet.

I begge HCV-studier opnåede en signifikant større andel af de patienter, der blev behandlet med eltrombopag (n = 201, 21 %), SVR sammenlignet med de patienter, der fik placebo (n = 65, 13 %) (se tabel 8). Stigningen i andelen af patienter, der opnåede SVR, var overensstemmende på tværs af alle undergrupper i de randomiserede strata (*baseline* trombocytal ( $< 50\ 000$  vs.  $> 50\ 000$ ), virusbelastning ( $< 800\ 000$  IE/ml vs.  $\geq 800\ 000$  IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6).

**Tabel 8 Virologisk respons hos patienter med HCV i ENABLE 1 og ENABLE 2**

	Samlede data		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Patienter, der opnåede det tilsigtede trombocytaltal og indledte antiviral behandling <sup>c</sup>	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
<b>Samlet antal patienter, der indtrådte i fasen med antiviral behandling</b>	<b>n = 956</b>	<b>n = 485</b>	<b>n = 450</b>	<b>n = 232</b>	<b>n = 506</b>	<b>n = 253</b>
	% patienter, der opnåede virologisk respons					
<b>Samlet SVR<sup>d</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotype</i>						
Genotype 2/3	35	25	35	25	34	25
Genotype 1/4/6 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Albuminniveauer<sup>f</sup></i>						
≤ 35 g/l	11	8				
> 35 g/l	25	16				
<i>MELD score<sup>f</sup></i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2a (180 µg én gang ugentligt i 48 uger for genotyperne 1/4/6; i 24 uger genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1.200 mg daglig fordelt på 2 orale doser).
- b Eltrombopag givet i kombination med peginterferon alfa-2b (1,5 µg/kg én gang ugentligt i 48 uger for genotype 1/4/6; i 24 uger for genotype 2/3) plus ribavirin (800 til 1.400 mg oralt fordelt på 2 doser).
- c Det tilsigtede trombocytaltal var ≥ 90 000 pr. µl i ENABLE 1 og ≥ 100 000 pr. µl i ENABLE 2. I ENABLE 1 blev 1 682 patienter randomiseret til den antivirale behandling, 2 patienter trak dog deres indvilligen tilbage inden opstart af den antivirale behandling.
- d *p*-værdi på < 0,05 for eltrombopag i forhold til placebo.
- e 64 % af patienterne, der deltog i ENABLE 1 og ENABLE 2, var genotype 1.
- f Post-hoc-analyser

Andre sekundære fund i studierne inkluderede følgende: Signifikant færre patienter behandlet med eltrombopag fik seponeret den antivirale behandling før tid sammenlignet med placebo (45 % i forhold til 60 %, *p* = < 0,0001). En større andel af patienterne behandlet med eltrombopag krævede ikke dosisreduktion af den antivirale behandling sammenlignet med placebo (45 % i forhold til 27 %). Behandling med eltrombopag udsatte og reducerede antallet af dosisreduktioner af peginterferon.

## Svær aplastisk anæmi

Eltrombopag er undersøgt i et åbent enkeltgruppe, enkeltcenterstudie med 43 patienter med svær aplastisk anæmi med refraktær trombocytopeni efter mindst en tidligere immunsuppressiv behandling (IST), som havde et trombocytaltal  $\leq 30\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ .

Hovedparten af patienterne, 33 (77 %), blev betragtet som havende ”primær refraktær sygdom”, der defineres som ingen tidligere tilstrækkelige respons på immunsuppressiv behandling for nogen celletyper. De resterende 10 patienter havde ikke tilstrækkeligt trombocytrespons på tidligere behandlinger. Alle 10 patienter havde tidligere fået mindst to immunsuppressive behandlingsregimer, og 50 % havde tidligere fået mindst tre immunsuppressive behandlingsregimer. Patienter med diagnosen Fanconis anæmi, infektion, som ikke reagerede på passende behandling, eller neutrofil PNH-klonstørrelse på  $\geq 50$  % blev udelukket fra at deltage.

Ved *baseline* var det mediane trombocytaltal  $20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$ , hæmoglobin var  $8,4$  g/dl, ANC var  $0,58 \times 10^9/\text{l}$ , og det absolutte retikulocytaltal var  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . 86 % af patienterne var afhængige af erythrocyttransfusion, og 91 % var afhængige af trombocyttransfusion. Hovedparten af patienterne (84 %) havde tidligere fået mindst to immunsuppressive behandlinger. Tre patienter havde cytot genetiske anomalier ved *baseline*.

Det primære endepunkt var hæmatologisk respons vurderet efter 12 ugers behandling med eltrombopag. Hæmatologisk respons blev defineret som opfyldelse af et eller flere af følgende kriterier: 1) stigning i trombocytaltallet til  $20\ 000$  pr.  $\mu\text{l}$  over *baseline* eller stabile trombocytaltal med transfusionsafhængighed i mindst 8 uger; 2) stigning i hæmoglobin på  $> 1,5$  g/dl eller reduktion på  $\geq 4$  enheder af erythrocyttransfusioner i 8 på hinanden følgende uger; 3) stigning i det absolutte neutrofilantal (ANC) på 100 % eller stigning i ANC på  $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Den hæmatologiske responsrate var 40 % (17/43 patienter; 95 % CI 25-56), størstedelen var unilineære respons (13/17; 76 %), mens der var 3 bilineære og 1 trilineært respons i uge 12. Eltrombopag blev seponeret efter 16 uger, hvis der ikke blev observeret noget hæmatologisk respons eller transfusionsafhængighed. Responderende patienter fortsatte behandlingen i en forlængelsesfase af studiet. I alt indgik 14 patienter i studiets forlængelsesfase. Ni af disse patienter opnåede et multilineært respons, 4 af de 9 forblev i behandling, og 5 trappede ud af behandling med eltrombopag og fastholdt responset (median opfølgning: 20,6 måneder, interval: 5,7 til 22,5 måneder). De resterende 5 patienter afbrød behandlingen, tre på grund af tilbagefald ved 3. måneders besøget i forlængelsesfasen.

Under behandlingen med eltrombopag blev 59 % (23/39) uafhængige af trombocyttransfusion (28 dage uden trombocyttransfusion), og 27 % (10/37) blev uafhængige af erythrocyttransfusion (56 dage uden erythrocyttransfusion). Den længste periode uden transfusion af trombocytter for ikke-responderter var 27 dage (median). Den længste periode uden transfusion af trombocytter for responderter var 287 dage (median). Den længste periode uden transfusion af erythrocytter for ikke-responderter var 29 dage (median). Den længste periode uden transfusion af erythrocytter for responderter var 266 dage (median).

Over 50 % af de responderende patienter, som var transfusionsafhængige ved *baseline*, havde en reduktion på  $> 80$  % for transfusion af både trombocytter og erythrocytter sammenlignet med *baseline*.

Præliminære resultater fra et understøttende studie (Study ELT116826), et igangværende ikke-randomiseret, åbent fase II-enkeltgruppstudie hos refraktære SAA-patienter, viste konsistente resultater. Data er begrænset til 21 ud af de planlagte 60 patienter med hæmatologisk respons rapporteret af 52 % af patienterne ved 6 måneder. Multilineært respons var rapporteret af 45 % af patienterne.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

### Farmakokinetik

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 88 patienter med ITP, i studierne TRA100773A og TRA100773B, blev kombineret med data fra 111 raske voksne personer i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>- og C<sub>max</sub>-estimer for ITP-patienter er vist (tabel 9).

**Tabel 9 Geometrisk middelværdi (95 % konfidensintervaller) for steady-state farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos voksne med ITP**

Eltrombopag-dosis, én gang daglig	n	AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> µg·t/ml	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a AUC<sub>(0-τ)</sub> og C<sub>max</sub> baseret på farmakokinetisk populations post-hoc-estimer.

Data for plasmakoncentrationen af eltrombopag over tid, indsamlet hos 590 patienter med HCV, som var inkluderet i fase III-studierne TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2, blev kombineret med data fra patienter med HCV, som var inkluderet i fase II-studiet TPL102357, og raske voksne personer i en farmakokinetisk populationsanalyse. Plasma-eltrombopag-C<sub>max</sub>- og AUC<sub>(0-τ)</sub>-estimer for patienter med HCV, der var inkluderet i fase III-studierne, er for hver undersøgt dosis vist i tabel 10.

**Tabel 10 Geometrisk middelværdi (95 % konfidensinterval) for steady-state farmakokinetiske parametre i plasma for eltrombopag hos patienter med kronisk HCV**

Eltrombopag-dosis (én gang daglig)	n	AUC <sub>(0-τ)</sub> (µg·t/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)
25 mg	330	118 (109 – 128)	6,40 (5,97 – 6,86)
50 mg	119	166 (143 – 192)	9,08 (7,96 – 10,35)
75 mg	45	301 (250 – 363)	16,71 (14,26 – 19,58)
100 mg	96	354 (304 – 411)	19,19 (16,81 – 21,91)

Data vist som geometrisk middelværdi (95 % konfidensinterval).

AUC (0-τ) og C<sub>max</sub> baseret på farmakokinetisk populations post-hoc-estimer ved den højeste dosis i data for hver patient.

### Absorption og biotilgængelighed

Eltrombopag absorberes med en maksimal koncentration 2-6 timer efter oral administration. Administration af eltrombopag samtidig med antacida og andre produkter med polyvalente kationer, som f.eks. mejeriprodukter og mineraltilskud, nedsætter i signifikant grad optagelsen af eltrombopag (se pkt. 4.2). I et studie af relativ biotilgængelighed hos voksne gav eltrombopagpulver til oral suspension 22 % højere plasma AUC<sub>(0-∞)</sub> end den filmovertrukne tabletformulering. Den absolutte, orale biotilgængelighed af eltrombopag efter administration til mennesker er ikke fastlagt. Ud fra udskillelsen i urinen og metabolitter i fæces blev den orale absorption af lægemidlet anslået til at være mindst 52 % efter administration af en enkelt 75 mg eltrombopag-opløsning.

## Fordeling

Eltrombopag er i høj grad bundet til humane plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsagelig albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke et substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

## Biotransformation

Eltrombopag metaboliseres primært gennem spaltning, oxidering og konjugering med glukuronsyre, glutathion eller cystein. I et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag udgjorde eltrombopag ca. 64 % af plasma-<sup>14</sup>C-AUC<sub>0-∞</sub>. Der blev også observeret en ubetydelig mængde metabolitter pga. glukuronidering og oxidering. *In vitro*-studier indikerer, at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for den oxidative metabolisme af eltrombopag. Uridin-diphosphoglukuronyl-transferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i den nederste del af mave-tarm-kanalen kan være ansvarlige for spaltning-pathwayen.

## Elimination

Absorberet eltrombopag metaboliseres i høj grad. Den vigtigste udskillelsesvej for eltrombopag er via fæces (59 %), og 31 % af dosis blev fundet i urinen som metabolitter. Der sås intet uomdannet udgangsstof (eltrombopag) i urinen. Uomdannet eltrombopag udskilt i fæces udgør ca. 20 % af dosis. Halveringstiden for eltrombopag er ca. 21-32 timer.

## Farmakokinetiske interaktioner

Ud fra et humant studie med radioaktivt mærket eltrombopag er det fundet, at glukuronidering spiller en mindre rolle i eltrombopags metabolisme. Fra undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det fundet, at UGT1A1 og UGT1A3 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-glukuronideringen. Eltrombopag var en hæmmer af et antal UGT-enzymers *in vitro*. Klinisk signifikante lægemiddelinteraktioner, der involverer glukuronidisering, forventes ikke pga. et begrænset bidrag af de enkeltstående UGT-enzymers ved glukuronideringen af eltrombopag.

Cirka 21 % af en eltrombopag-dosis undergår oxidativ metabolisme. Ved undersøgelser af levermikrosomer fra mennesker blev det identificeret, at CYP1A2 og CYP2C8 var de ansvarlige enzymer for eltrombopag-oxideringen. Baseret på *in vitro*- og *in vivo*-data, hverken hæmmer eller inducerer eltrombopag CYP-enzymers (se pkt. 4.5).

*In vitro*-studier viser, at eltrombopag er en hæmmer af OATP1B1- og BCRP-transporteren, og i et klinisk lægemiddelinteraktionsstudie sås, at eltrombopag øger eksponeringen af OATP1B1- og BCRP-substratet rosuvastatin (se pkt. 4.5). En 50 % dosisreduktion af statiner blev anbefalet i kliniske studier med eltrombopag.

Eltrombopag chelerer med polyvalente kationer som f.eks. jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink (se pkt. 4.2 og 4.5).

*In vitro*-studier har vist, at eltrombopag ikke er et substrat for polypeptidet OATP1B1, der er en organisk anion-transportør, men derimod er en hæmmer af denne transportør (IC<sub>50</sub>-værdi på 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *In vitro*-studier har endvidere vist, at eltrombopag er et substrat for, og en hæmmer af, det brystcancer-resistente protein (BCRP) (IC<sub>50</sub>-værdi på 2,7 µM [1,2 µg/ml]).



## Særlige patientpopulationer

### Nedsat nyrefunktion

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat nyrefunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag 32-36 % lavere hos patienter med let til moderat nedsat nyrefunktion, og 60 % lavere hos patienter med svært nedsat nyrefunktion, end hos raske frivillige. Der var en tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat nyrefunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt. Patienter med nedsat nyrefunktion skal anvende eltrombopag med forsigtighed og overvåges nøje ved f.eks. at måle serum-kreatinin og/eller foretage urinanalyse (se pkt. 4.2). Eltrombopags effekt og sikkerhed er ikke undersøgt hos patienter med både nedsat nyrefunktion og nedsat leverfunktion.

### Nedsat leverfunktion

Eltrombopags farmakokinetik er blevet undersøgt efter administration af eltrombopag til voksne patienter med nedsat leverfunktion. Efter administration af en enkelt dosis på 50 mg var  $AUC_{0-\infty}$  for eltrombopag 41 % højere hos patienter med let nedsat leverfunktion, og 80-93 % højere hos patienter med moderat til svært nedsat leverfunktion, end hos raske frivillige. Der var tydelig variation og signifikant overlap i eksponeringen mellem patienter med nedsat leverfunktion og raske frivillige. Ubundne koncentrationer af eltrombopag (aktiv), der er et stærkt proteinbundet lægemiddel, blev ikke målt.

Påvirkningen af nedsat leverfunktion på eltrombopags farmakokinetik efter gentagen administration blev undersøgt ved en farmakokinetisk populationsanalyse med 28 raske voksne og 714 patienter med nedsat leverfunktion (673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi). Af de 714 patienter havde 642 let nedsat leverfunktion, 67 havde moderat nedsat leverfunktion, og 2 havde svært nedsat leverfunktion. Sammenlignet med raske frivillige havde patienter med let nedsat leverfunktion omkring 111 % (95 % konfidensinterval: 45 % til 283 %) højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier, og patienter med moderat nedsat leverfunktion havde omkring 183 % (95 % konfidensinterval: 90 % til 459 %) højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier.

Derfor bør eltrombopag ikke gives til ITP-patienter med nedsat leverfunktion (Child-Pugh score  $\geq 5$ ), medmindre de forventede fordele ved behandlingen opvejer den identificerede risiko for portal venetrombose (se pkt. 4.2 og 4.4). For patienter med HCV er startdosis af eltrombopag 25 mg én gang daglig (se pkt. 4.2).

### Race

Indflydelsen af østasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 111 raske voksne (31 østasiater) og 88 patienter med ITP (18 østasiater). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde østasiatiske ITP-patienter ca. 49 % højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$  sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter, som hovedsagelig var kaukasiske (se pkt. 4.2).

Indflydelsen af øst-/sydøstasiatisk etnicitet på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse med 635 patienter med HCV (145 østasiater og 69 sydøstasiater). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde øst-/sydøstasiatiske patienter i gennemsnit ca. 55 % højere plasma-eltrombopag- $AUC_{(0-\tau)}$ -værdier sammenlignet med patienter af andre racer, som overvejende var kaukasiske (se pkt. 4.2).

### Køn

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 111 raske voksne (14 kvinder) og 88 patienter med ITP (57 kvinder). Ud fra estimerne fra den farmakokinetiske populationsanalyse havde de kvindelige ITP-patienter ca. 23 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub> sammenlignet med mandlige patienter. Der blev ikke justeret for forskelle i vægt.

Indflydelsen af køn på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 635 patienter med HCV (260 kvinder). Ud fra modellerede estimer havde de kvindelige HCV-patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier sammenlignet med mandlige patienter.

### Alder

Indflydelsen af alder på eltrombopags farmakokinetik blev vurderet vha. en farmakokinetisk populationsanalyse blandt 28 raske personer, 673 patienter med HCV og 41 patienter med kronisk leversygdom af anden ætiologi i alderen fra 19 til 74 år. Der foreligger ingen farmakokinetiske data om anvendelse af eltrombopag til patienter  $\geq 75$  år. Ud fra modellerede estimer havde ældre ( $\geq 65$  år) patienter ca. 41 % højere plasma-eltrombopag-AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier sammenlignet med yngre patienter (se pkt. 4.2).

### Pædiatrisk population (i alderen 1 til 17 år)

Eltrombopags farmakokinetik er blevet evalueret hos 168 pædiatriske ITP-patienter ved dosering en gang dagligt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2. Eltrombopags tilsyneladende plasmaclearance efter oral administration (CL/F) steg i takt med stigende kropsvægt. Der var overensstemmelse mellem estimer af racens og kønnets virkning på eltrombopags plasma-CL/F hos pædiatriske og voksne patienter. Øst-/sydøstasiatiske pædiatriske ITP-patienter havde ca. 43 % højere AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med ikke-østasiatiske patienter. Pædiatriske ITP-patienter af hunkøn havde ca. 25 % højere AUC<sub>(0-τ)</sub>-værdier for eltrombopag i plasma sammenlignet med patienter af hankøn.

Eltrombopags farmakokinetiske parametre hos pædiatriske patienter med ITP er vist i tabel 11.

**Tabel 11 Farmakokinetiske gennemsnitsparametre (95 % CI) for eltrombopag i plasma i steady-state hos pædiatriske patienter med ITP (dosisregime: 50 mg én gang dagligt)**

Alder	C <sub>max</sub> (µg/ml)	AUC <sub>(0-τ)</sub> (µg.t/ml)
12 til 17 år (n = 62)	6.80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 til 11 år (n = 68)	10.3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 til 5 år (n = 38)	11.6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Data præsenteret som geometrisk middelværdi (95 % CI). AUC<sub>(0-τ)</sub> og C<sub>max</sub> baseret på post-hoc estimer af populations-PK

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

#### Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser

Eltrombopag stimulerer ikke trombocytoproduktionen hos mus, rotter eller hunde pga. en særlig TPO-R-specificitet. Derfor udgør data fra disse dyr ikke en reel model for bivirkninger relateret til eltrombopags farmakologi hos mennesker inklusive reproduktions- og karcinogenicitetsstudier.

Behandlingsrelateret katarakt sås hos gnavere og var dosis- og tidsafhængig. Ved  $\geq 6$  gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 6 ugers administration og hos rotter efter 28 ugers administration. Ved  $\geq 4$  gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter med 100 mg/dag, baseret på AUC, sås katarakt hos mus efter 13 ugers administration og hos rotter efter 39 ugers administration. Ved ikke-tolererede doser hos rotteunger før afvænnning, som blev doseret på dag 4-32 (omtrent svarende til et 2-årigt menneske ved doseringsperiodens udløb), blev der observeret okulære opaciteter (histologi ikke udført) ved 9 gange den maksimale humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved 75 mg/dag baseret på AUC. Der blev dog ikke observeret katarakt hos rotteunger, der fik tolererede doser på 5 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter baseret på AUC. Der er ikke observeret katarakt hos voksne hunde efter 52 ugers administration ved 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Renal tubulær toksicitet blev observeret hos mus og rotter i studier på op til 14 dages varighed ved en eksponering, som generelt forbindes med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksicitet blev også observeret i et 2-årigt oralt karcinogenicitetsstudie med mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Virkningen var mindre alvorlig ved lavere doser og var kendetegnet ved en række regenerative ændringer. Eksponeringen ved laveste dosis var 1,2 eller 0,8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 0,6 gang den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC. Der sås ingen renal påvirkning hos rotter efter 28 uger, eller hos hunde efter 52 uger, ved eksponeringer, der var hhv. 4 og 2 gange så store som den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Hepatocyt-degenerering og/eller -nekroser, der ofte er ledsaget af et øget niveau af serum-leverenzymmer, blev observeret hos mus, rotter og hunde i doser, der forbindes med morbiditet og mortalitet eller som tåles dårligt. Der blev ikke observeret leverpåvirkning efter kronisk administration hos rotter (28 uger) og hos hunde (52 uger) ved eksponeringer, der var 4 og 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-patienter og 3 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag, og ved eksponeringer, der er 2 gange og ækvivalente med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

I korttidsstudier sås et fald i retikulocytantal og regenerativ hyperplasi af de røde blodlegemer (kun hos rotter) ved doser, der blev dårligt tålt af rotter og hunde ( $> 10$  eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og  $> 4$  gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen påvirkning af betydning på den røde celled masse eller retikulocytallet efter administration i op til 28 uger hos rotter, 52 uger hos hunde og 2 år hos mus eller rotter ved maksimalt tålte doser, som var 2-4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og  $\leq 2$  gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

Endosteal hyperostose blev observeret i et 28 uger langt toksicitetsstudie med rotter med ikke-tålbare doser på 60 mg/kg/dag (6 eller 4 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der var ingen knogleændringer hos mus eller rotter efter livslang eksponering (2 år) ved 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC.

#### Karcinogenicitet og mutagenicitet

Eltrombopag var ikke karcinogen i mus ved doser på op til 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser på op til 40 mg/kg/dag (op til 4 eller 2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Eltrombopag var ikke mutagen eller klastogen i en bakteriel mutationsanalyse eller i to *in vivo*-analyser med rotter (mikronukleus og uplanlagt DNA-syntese, 10 gange eller 8 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 7 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på  $C_{max}$ ). I *in vitro*-analysen med muselymfomer var eltrombopag marginalt positivt (< 3 gange forøget mutationshyppighed). Disse *in vitro*- og *in vivo*-fund tyder på, at eltrombopag ikke udgør nogen genotoksisk risiko for mennesker.

#### Reproduktionstoksicitet

Eltrombopag påvirkede ikke fertilitet hos hunnerne, tidlig fosterudvikling eller fosterudvikling hos rotter ved doser på op til 20 mg/kg/dag (2 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller unge (12-17 år) ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og ækvivalent med den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Der sås heller ingen virkning på fosterudviklingen hos kaniner ved doser på op til 150 mg/kg/dag – den højeste testede dosis (0,3-0,5 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Derimod blev behandlingen af rotter med eltrombopag ved en maternal, toksisk dosis på 60 mg/kg/dag (6 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) forbundet med fosterletalitet (øget præ- og post-implantationstab) og reduceret foster- og uterusvægt under graviditet i fertilitetsstudiet med hunner samt en lav forekomst af cervikale ribben og nedsat fostervægt i fosterudviklingsstudiet. Eltrombopag bør kun anvendes under graviditet, hvis de forventede fordele opvejer den potentielle risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter i doser på op til 40 mg/kg/dag – den højeste testede dosis (3 gange den humane kliniske eksponering hos ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 2 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). I det præ- og postnatale udviklingsstudie hos rotter sås ingen uønskede påvirkninger af graviditeten, fødslen eller diegivningen hos  $F_0$ -hunrotter ved en maternal, ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag). Endvidere sås ingen påvirkning af vækst, udvikling, neurologisk adfærd eller de reproduktive evner hos afkommet ( $F_1$ ). Eltrombopag blev fundet i plasma hos alle  $F_1$ -rotteunger i hele den 22 timers prøvetagningsperiode efter administration af lægemidlet til  $F_0$ -moderen, hvilket tyder på, at rotteynghen vil optage eltrombopag gennem diegivningen.

## Fototoksicitet

*In vitro*-studier med eltrombopag tyder på en potentiel fototoksisk risiko, men hos gnavere var der ingen tegn på kutan fototoksicitet (10 eller 7 gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 5 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC) eller okulær fototoksicitet ( $\geq 4$  gange den humane kliniske eksponering hos voksne eller pædiatriske ITP-patienter ved doser på 75 mg/dag og 3 gange den humane kliniske eksponering hos HCV-patienter ved doser på 100 mg/dag, baseret på AUC). Endvidere viste et klinisk farmakologisk studie med 36 individer, at der ikke var evidens for, at fotosensibiliteten øges efter administration af 75 mg eltrombopag. Dette blev målt ved forsinket fototoksisk indeks. Ikke desto mindre kan en potentiel risiko for fotoallergi ikke udelukkes, idet intet specifikt præklinisk studie kunne udføres.

## Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererede doser i rotteunger før afvænnning blev der observeret okulære forandringer. Der sås ingen okulære forandringer ved tolererede doser (se afsnit ovenfor 'Sikkerhedsfarmakologi og toksicitet efter gentagne doser'). Ved at tage eksponeringsmarginer baseret på AUC i betragtning, kan det konkluderes, at en risiko for eltrombopag-relateret katarakt ikke kan udelukkes hos pædiatriske patienter. Der var ingen fund hos rotteunger, der tydede på en større risiko for toksicitet med eltrombopagbehandling hos pædiatriske vs. voksne ITP-patienter.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Mannitol (E421)  
Sucralose  
Xanthangummi

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonsitution af lægemidlet bør det anvendes straks, men kan opbevares i en periode på maksimalt 30 minutter.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

For opbevaringsforhold efter sammenblanding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Varmeforseglede folielaminatsbreve. Laminatmaterialet består af polyester (PET) / orienteret polyamid (OPA) / 9 µm aluminiumsfolie (AL) / lav densitet polyethylen varmforsglingslag (LDPE). Kontaktmaterialet er polyethylen varmforsglingslaget. Brevene er sammenpakket i et sæt med en 40 ml HDPE blandeflaske og 30 x 20 ml orale doseringssprøjter til engangsbrug (polypropylen/silikone) med 1 ml afmærkninger. Yderligere indgår i sættet et skruelåg (etylvinylacetat / LDPE) med mulighed for påfyldning af doseringssprøjte.

Pakningsstørrelse på 30 breve.

## 6.6 Regler for bortskaffelse

### Instruktioner for anvendelsen

Undgå direkte kontakt med lægemidlet. Vask straks med vand og sæbe, hvis et område kommer i kontakt med lægemidlet.

#### *Klargøring og indgivelse af pulver til oral suspension.*

- Den orale suspension administreres straks efter klargøring. Kasser suspensionen, hvis den ikke er indgivet inden for 30 minutter efter klargøring.
- Klargør suspensionen udelukkende med vand.
- Tilsæt 20 ml vand samt indholdet af det ordinerede antal breve (afhængigt af den anbefalede dosis) til den medfølgende blandeflaske og bland forsigtigt.
- Hele flaskens indhold administreres til patienten ved hjælp af en af de medfølgende orale sprøjter.
- VIGTIGT: Da nogle rester af medicinen vil blive tilbage i flasken, skal følgende trin udføres:
- Tilsæt 10 ml vand til blandeflasken og bland forsigtigt.
- Hele flaskens indhold administreres til patienten ved hjælp af den samme orale sprøjte.

#### *Rengøring af blandeudstyret*

- Kassér den brugte orale sprøjte.
- Skyl blandeflasken og låget under rindende vand. (Blandeflasken kan blive misfarvet af medicinen. Det er normalt).
- Lad alt udstyret lufttørre.
- Vask dine hænder med sæbe og vand.

Genbrug ikke den orale doseringssprøjte. Der skal anvendes en ny oral doseringssprøjte til engangsbrug til at klargøre hver enkelt dosis Revolade til oral suspension.

For yderligere information omkring klargøring og indgivelse af suspensionen, se Brugsanvisning i indlægssedlen.

#### Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/013

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. marts 2010  
Dato for seneste fornyelse: 15. januar 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**



## A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg og 75 mg filmovertrukne tabletter

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenien

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

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

Revolade 25 mg pulver til oral suspension

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 PAKNINGER MED 28) TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 12,5 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

Multipakning, der indeholder 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/010 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/011 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/012 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 12,5 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Multipakning med 84 (3 pakninger med 28 filmovertrukne tabletter) – uden blue box – 12,5 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 12,5 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/012

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 12,5 mg



**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 25 mg – 14, 28, 84 (3 PAKNINGER MED 28) TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

Multipakning, der indeholder 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/001 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/002 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/003 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 25 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Multipakning med 84 (3 pakninger med 28 filmovertrukne tabletter) – uden blue box – 25 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/003

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 25 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg fillovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 50 mg – 14, 28, 84 (3 PAKNINGER MED 28) TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 50 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

Multipakning, der indeholder 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/004 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/005 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/006 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 50 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Multipakning med 84 (3 pakninger med 28 filmovertrukne tabletter) – uden blue box – 50 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 50 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/006

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 50 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 50 mg fillovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 75 mg – 14, 28, 84 (3 PAKNINGER MED 28) TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 75 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmovertrukne tabletter

28 filmovertrukne tabletter

Multipakning, der indeholder 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/007 (14 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/008 (28 filmovertrukne tabletter)  
EU/1/10/612/009 84 filmovertrukne tabletter (3 pakninger med 28)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 75 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**Multipakning med 84 (3 pakninger med 28 filmovertrukne tabletter) – uden blue box –75 mg filmovertrukne tabletter**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 75 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmovertrukne tabletter. Del af multipakning. Må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/009

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 75 mg

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 75 mg fillovertrukne tabletter

eltrombopag

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**



**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**ÆSKE MED 25 mg pulver til oral suspension**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg pulver til oral suspension

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 breve og 1 blandeflaske + 30 orale doseringsprøjter til engangsbrug

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug. Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 30 minutter efter sammenblanding.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/013 (30 breve med pulver til oral suspension)

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 25 mg breve

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

Æske med 25 mg pulver til oral suspension – uden blue box – 30 breve

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg pulver til oral suspension

eltrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 breve.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Skal anvendes inden for 30 minutter efter sammenblanding.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/10/612/013

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

revolade 25 mg breve

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**BREV**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg pulver til oral suspension

eltrombopag

Oral anvendelse

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Novartis Europharm Limited

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter**

**Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter**

**Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter**

**Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter**

eltrombopag

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revolade
3. Sådan skal du tage Revolade
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Revolade indeholder eltrombopag, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes trombopoietin-receptor-agonister. Revolade hjælper med at øge antallet af blodplader i dit blod. Blodplader er blodceller, som hjælper til med at mindske eller helt undgå blødninger.

- Revolade bruges til at behandle en blodsygdom kaldet immun (*primær*) trombocytopeni (ITP) hos patienter i alderen 1 år og derover, og som tidligere har fået behandling med andet medicin (kortikosteroider eller immunglobuliner) uden effekt.

ITP forårsages af et lavt blodpladetal (*trombocytopeni*). Personer med ITP har en øget risiko for blødninger. De symptomer, patienter med ITP kan opleve, omfatter petekkier (punktformede, flade, røde pletter under huden), blå mærker, næseblod, blødende gummer og ikke være i stand til at kontrollere en blødning, hvis de skærer sig eller kommer til skade.

- Revolade kan også bruges til at behandle et lavt trombocytaltal (*trombocytopeni*) hos patienter med hepatitis C-virus (HCV)-infektion, hvis de har haft problemer med bivirkninger under interferonbehandling. Mange personer med hepatitis C har lave trombocytaltal, ikke kun på grund af sygdommen, men også på grund af de antivirale lægemidler, de får som behandling. Hvis du tager Revolade, bliver det lettere for dig at gennemføre et fuldt behandlingsforløb med antivirale lægemidler (peginterferon og ribavirin).
- Revolade kan også bruges til at behandle voksne patienter med lave blodtal som følge af svær aplastisk anæmi (SAA). SAA er en sygdom hvor knoglemarven er beskadiget, som forårsager mangel på de røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer (leukopeni) og blodplader (trombocytopeni).

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revolade

### Tag ikke Revolade

- hvis du er **allergisk** over for eltrombopag eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6 under '**Revolade indeholder**').  
→ **Tal med lægen**, hvis du mener, dette gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Revolade:

- hvis du har **leverproblemer**. Personer med lavt trombocytaltal og fremskreden kronisk (langvarig) leversygdom har større risiko for bivirkninger, herunder livstruende leverskader og blodpropper. Hvis lægen vurderer, at fordelene ved at tage Revolade opvejer risikoen, vil du blive fulgt tæt under din behandling.
- hvis du har risiko for **blodpropper** i dine vener eller arterier eller hvis du ved, at din familie er disponeret for blodpropper.

Du kan have **større risiko for blodpropper**:

- når du bliver ældre
- hvis du har været nødsaget til at være sengeliggende gennem længere tid
- hvis du har kræft
- hvis du tager p-piller eller får hormonterapi
- hvis du for nylig er blevet opereret eller har fået en fysisk skade
- hvis du er meget overvægtig (*fed*)
- hvis du er ryger
- hvis du har fremskreden kronisk leversygdom
- Hvis noget af dette gælder for dig, så **fortæl det til lægen**, inden du begynder på behandlingen. Du bør ikke tage Revolade, medmindre lægen mener, at de forventede fordele opvejer risikoen for at få blodpropper.
- hvis du har **grå stær** (linsen i øjet bliver uklart)
- hvis du har andre **blodsygdomme** såsom *myelodysplastisk syndrom (MDS)*. Din læge vil teste dit blod for at tjekke, at du ikke har denne blodsygdom, inden du starter behandling med Revolade. Hvis du har MDS og tager Revolade, kan din MDS blive værre.  
→ Fortæl lægen, hvis ovenstående gælder for dig.

### Øjenundersøgelser

Lægen vil anbefale, at du bliver kontrolleret for grå stær. Hvis du ikke allerede får tjekket dine øjne regelmæssigt, bør din læge arrangere regelmæssige undersøgelser. Du kan også få undersøgt om der er opstået blødning i eller rundt om retina (det lysfølsomme lag af celler bagerst i øjet).

### Regelmæssige prøver

Inden du begynder på behandlingen med Revolade, vil lægen tage blodprøver for at kontrollere dine blodceller, herunder også blodpladerne. Disse blodprøver vil regelmæssigt blive gentaget, mens du er i behandling med Revolade.

### Blodprøver for at teste leverfunktionen

Revolade kan forårsage blodprøveresultater, der kan være tegn på leverskade – en stigning af visse leverenzymmer i blodet, specielt bilirubin og alanin/ aspartat transaminaser. Hvis du tager Revolade sammen med antiviral interferonbehandling for at behandle lavt trombocytaltal på grund af hepatitis C, kan nogle problemer med leveren blive værre.

Du vil få taget blodprøver, inden du begynder behandlingen med Revolade, og regelmæssigt mens du tager det, for at tjekke din leverfunktion. Du kan blive nødt til at stoppe behandlingen med Revolade, hvis indholdet af disse stoffer i blodet stiger for meget, eller hvis du får andre tegn på leverskade.

→ **Læs informationen under 'Leverproblemer' i punkt 4 i denne indlægsseddel.**



## Blodprøver for at måle trombocytter

Hvis du stopper med at tage Revolade, er der sandsynlighed for, at dit blodpladetal vil falde igen inden for nogle dage. Blodpladetallet vil blive overvåget, hvis du stopper med at tage Revolade, og lægen vil diskutere passende forholdsregler med dig.

Et meget højt blodpladetal kan give en øget risiko for blodpropper, men blodpropper kan også forekomme ved normale – og endda ved lave – blodpladetal. Lægen vil justere din dosis af Revolade for at sikre, at dit blodpladetal ikke bliver for højt.



**Søg straks lægehjælp**, hvis du oplever følgende tegn på en **blodprop**:

- **Hævelse, smerte** eller ømhed i **det ene ben**
- **Pludselig åndenød** ledsaget af en skarp smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning
- Mavesmerter, forstørret mave, blod i afføringen

## Undersøgelser for at tjekke knoglemarven

Hos personer som har problemer med deres knoglemarv, kan lægemidler som Revolade gøre disse problemer værre. Tegn på knoglemarvsforandringer kan vise sig som anormale resultater i dine blodprøver. Lægen kan også lave tests specifikt med henblik på at tjekke din knoglemarv under behandlingen med Revolade.

## Undersøgelser for blødning i fordøjelsessystemet

Hvis du tager Revolade sammen med antiviral interferonbehandling, vil du blive undersøgt for tegn og symptomer på blødninger i din mave eller tarm, når du stopper med at tage Revolade.

## Hjerteundersøgelser

Lægen vurderer, om det er nødvendigt at undersøge hjertet med et elektrokardiogram (EKG) under behandling med Revolade.

## Ældre personer (65 år og derover)

Der er begrænset data ved brugen af Revolade hos patienter i alderen 65 år og derover. Du bør udvise forsigtighed, hvis du er 65 år eller derover.

## Børn og unge

Revolade må ikke anvendes til børn under 1 år, der har ITP. Det må heller ikke anvendes til personer under 18 år med lavt blodpladetal som følge af hepatitis C eller alvorlig aplastisk anæmi.

## Brug af anden medicin sammen med Revolade

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og vitaminer.

**Andre lægemidler kan påvirke virkningen af Revolade** – herunder både receptpligtige og ikke-receptpligtige lægemidler samt mineraler. Disse inkluderer:

- syreneutraliserende lægemidler til behandling af **fordøjelsesproblemer, halsbrand og mavesår** (se også '*Hvornår skal du tage Revolade*' under punkt 3)
  - medicin, som kaldes statiner, til at sænke **kolesteroltallet**
  - nogle lægemidler til behandling af **hiv-infektion**, f.eks. lopinavir eller ritonavir
  - ciclosporin anvendt i forbindelse med **transplantationer** eller **sygdomme i immunsystemet**
  - nogle **mineral- og vitamintilskud**, herunder jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink (se også '*Hvornår skal du tage Revolade*' under punkt 3)
  - methotrexat og topotecan til behandling af **kræft**
- ➔ **Fortæl lægen**, hvis du tager nogen af ovenstående præparater. Nogen af dem må ikke tages sammen med Revolade. Det kan også være, at du skal tage medicinen på et andet tidspunkt, eller at dosis skal justeres. Lægen vil gennemgå den medicin, du tager, og vil foreslå alternativer, hvis det er nødvendigt.

Hvis du tager medicin, som forebygger blodpropper, har du øget risiko for blødninger. Lægen vil diskutere dette med dig.

Hvis du tager **kortikosteroider, danazol** og/eller **azathioprin**, skal behandlingen med disse måske reduceres eller stoppes, mens du tager Revolade.

### **Brug af Revolade sammen med mad og drikke**

Tag ikke Revolade sammen med mad og drikke, da calciumindholdet i mejeriprodukter påvirker optagelsen af medicinen. For yderligere oplysninger se under punkt 3 '**Hvornår skal du tage Revolade**'.

### **Graviditet og amning**

**Du må ikke tage Revolade, hvis du er gravid**, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Revolades virkning under graviditet kendes ikke.

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- **Brug sikker prævention** for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Revolade.
- **Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Revolade**, skal du fortælle det til lægen.

**Du må ikke amme, mens du er i behandling med Revolade.** Det vides ikke, om Revolade går over i modermælken.

→ **Hvis du ammer** eller planlægger amning, skal du fortælle det til lægen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Revolade kan gøre dig svimmel** og du kan få bivirkninger, som gør dig mindre agtpågivende.

→ **Kør ikke bil og betjen ikke maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

### **Revolade indeholder natrium**

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. filmovertrukket tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

## **3. Sådan skal du tage Revolade**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du må ikke ændre dosis eller behandlingsplan for, hvornår du skal tage Revolade, medmindre lægen eller apotekspersonalet råder dig til det. Mens du tager Revolade, vil du blive fulgt af en læge, der har specialist erfaring i behandling af din sygdom.

### **Hvor meget Revolade skal du tage**

#### **For ITP**

**Voksne og børn** (6 til 17 år) - den sædvanlige startdosis af Revolade for ITP er **én 50 mg tablet** daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse kan det være nødvendigt at begynde med en **lavere dosis på 25 mg**.

**Børn** (1 til 5 år) - den sædvanlige startdosis for ITP er **én 25 mg tablet** Revolade daglig.

#### **For hepatitis C**

**Voksne** - den sædvanlige startdosis for hepatitis C er **én 25 mg tablet** Revolade daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse vil du begynde med den **samme dosis på 25 mg**.

#### **For SAA**

**Voksne** - den sædvanlige startdosis for SAA er **én 50 mg tablet** Revolade daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse kan det være nødvendigt at begynde med en **lavere dosis på 25 mg**.

Det kan tage 1-2 uger, før Revolade virker. Lægen kan anbefale, at din daglige dosis Revolade ændres afhængig af, hvordan du reagerer på din behandling.

## Sådan skal du tage tabletterne

Synk tabletten hel sammen med vand.

## Hvornår skal du tage Revolade

Sørg for, at du

- i **4 timer, før** du tager Revolade
- og i **2 timer, efter** at du har taget Revolade

**ikke** indtager et eller flere af følgende produkter:

- **mejeriprodukter** såsom ost, smør, yoghurt eller is
- **mælk, milkshakes** og andre drikkevarer indeholdende mælk, yoghurt eller fløde
- **syreneutraliserende lægemidler**, som er medicin mod **fordøjelsesproblemer og halsbrand**
- nogle **mineral- og vitamintilskud**, herunder jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink

Hvis du ikke overholder ovenstående, vil medicinen ikke blive ordentligt optaget i din krop.



Spørg eventuelt lægen til råds om, hvad du må spise og drikke.

## Hvis du har taget for meget Revolade

**Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme.** Vis pakken eller denne indlægsseddel, hvis det er muligt. Du vil blive overvåget for tegn og symptomer på bivirkninger og straks få passende behandling.

## Hvis du har glemt at tage Revolade

Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt Tag ikke mere end 1 dosis Revolade om dagen.

## Hvis du holder op med at tage Revolade

Stop ikke med at tage Revolade uden at have talt med lægen. Anbefaler lægen, at du skal stoppe behandlingen, vil dit blodpladetal blive tjekket ugentligt i fire uger. Se også '**Blødninger og blå mærker, efter at du er stoppet behandlingen**' under punkt 4.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Symptomer, som du skal være opmærksom på: skal tilses af lægen**

Personer, der tager Revolade enten for ITP eller pga. for lavt trombocytaltal ved hepatitis C, kan udvikle tegn på potentielt alvorlige bivirkninger. **Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du udvikler disse symptomer.**

##### **Øget risiko for blodpropper**

Nogle patienter kan have en større risiko for at udvikle blodpropper. Lægemidler som Revolade kan forværre dette problem. Pludselig blokering af et blodkar pga. en blodprop er en ikke almindelig bivirkning og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.



**Søg straks lægehjælp, hvis du oplever tegn eller symptomer på en blodprop, som f.eks.:**

- hævelse, smerte, varme, rødme eller ømhed i et ben
- pludselig åndenød, specielt ledsaget af en skarp smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning
- mavesmerter, forstørret mave, blod i afføringen.

##### **Leverproblemer**

Revolade kan give forandringer, som kan ses i blodprøver, og som kan være tegn på leverskade. Leverproblemer (stigning i enzymer målt i blodprøver) er almindelige og kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer. Andre leverproblemer er ikke almindeligt og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Hvis du oplever nogle af disse tegn eller symptomer på leverproblemer:

- Din hud eller det hvide i dine øjne bliver **gult** (*gulsot*)
  - Din urin bliver usædvanlig **mørk**
- ➔ **skal du straks fortælle det til lægen**

##### **Blødninger og blå mærker efter, at du er stoppet behandlingen**

Inden for to uger efter, at du er stoppet med behandlingen med Revolade, vil dit blodpladetal normalt falde tilbage til samme niveau, som inden behandlingen med Revolade startede. Det lavere blodpladetal kan forøge din risikoen for blødning og blå mærker. Lægen vil tjekke dit blodpladetal i mindst 4 uger efter du er stoppet behandlingen med Revolade.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du får blå mærker eller blødninger efter, at du er stoppet med at tage Revolade.

Nogle patienter får **blødning i fordøjelsessystemet** efter, at de er holdt op med at tage peginterferon, ribavirin og Revolade. Symptomerne omfatter:

- sort tjæreagtig afføring (det kan være tegn på blødning i tarmen, misfarvet afføring er en "ikke almindelig" bivirkning og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
  - blod i afføringen
  - opkastning af blod eller noget, der ligner kaffegrums
- ➔ **Fortæl omgående lægen**, hvis du får nogle af disse symptomer.

## **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos voksne patienter med ITP:**

### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- almindelig forkølelse
- kvalme
- diarré
- hoste
- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje (infektion i de øvre luftveje)
- rygsmerte

### **Meget almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver**

- forhøjede leverenzymer (alaninaminotransferase (ALAT))

### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- muskelsmerter, muskelspasm, muskelsvaghed
- knoglesmerter
- kraftig menstruationsblødning
- ondt i halsen og ubehag med at synke
- øjenproblemer herunder unormal øjentest, tørre øjne, øjensmerter, og sløret syn
- opkastning
- influenza
- forkølelsessår
- lungebetændelse
- irritation og inflammation (hævelse) i bihulerne
- inflammation (hævelse) og infektion i mandlerne
- infektion i lungerne, bihulerne, mandlerne, næsen og halsen
- tandkødsinflammation
- tab af appetit
- prikkende, snurrende fornemmelse eller følelsesløshed
- nedsat følesans i huden
- dødsighed
- øresmerter
- smerte, hævelse og ømhed i et af dine ben (oftest i læggen) med varm hud i det berørte område (tegn på blodprop i en dyp blodåre)
- lokal hævelse fyldt med blod fra en bristet blodåre (blåt mærke)
- hedeture
- mundproblemer herunder tør mund, øm i munden, følsom tunge, blødende tandkød, sår i munden
- løbende næse
- tandpine
- mavesmerte
- unormal leverfunktion
- hudforandringer herunder overdreven svedtendens, kløende og knoppet udslæt, røde prikker, ændringer i udseendet af huden
- hårtab
- skummende eller bobblende-lignende urin (tegn på protein i urinen)
- feber, varmeknemmelse
- brystmerter
- føle sig afkræftet
- søvnproblemer, depression
- migræne

- nedsat syn
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- luft i maven

#### **Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat hæmoglobinniveau
- forhøjet antal eosinofiler
- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytose)
- forhøjede niveauer af urinsyre
- nedsatte niveauer af kalium
- forhøjede niveauer af kreatinin
- forhøjede niveauer af alkalisk fosfatase
- forhøjede leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))
- forhøjet bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- forhøjede niveauer af nogle proteiner

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- allergisk reaktion
- afbrydelse af blodforsyningen til dele af hjertet
- pludselig åndenød, især når den er ledsaget af en skarp smerte i brystet og/eller hurtig vejrtrækning, det kan være tegn på en blodprop i lungerne (se '*Øget risiko for blodpropper*' tidligere i punkt 4)
- tab af funktion i dele af lungerne pga. en blokering i lungearterierne
- mulig smerte, hævelse og/eller rødme omkring en vene, hvilket kan være et tegn på en blodprop i venen
- gulfarvning af huden og/eller mavesmerter, hvilket kan være tegn på blokering i galdegangen, leverlæsion, leverskade pga. betændelse (se '*Leverproblemer*' tidligere i punkt 4)
- leverskade pga. medicin
- hjertet slår hurtigere, uregelmæssige hjerteslag, blåfarvet hud, forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlængelse), hvilket kan være et tegn på en lidelse relateret til hjertet og blodkarrene
- blodprop
- hedeture
- smertefulde, hævede led pga. urinsyre (urinsyre rigigt)
- mangel på interesse, humørændringer, gråd, der er vanskelig at stoppe eller opstår på uventede tidspunkter
- balanceproblemer, taleproblemer, problemer med nervefunktion, rystelser
- smertefulde eller unormale hudreaktioner
- lammelse på den ene side af kroppen
- migræne med aura
- nerveskade
- udvidelse eller hævelse af blodkar, der forårsager hovedpine
- øjenproblemer herunder øget tåreproduktion, uklar linse i øjet (grå stær), blødning på nethinden, tørre øjne
- problemer med næsen, halsen og bihulerne, vejrtrækningsproblemer under søvn
- blærer/sår i mund og hals
- tab af appetit
- problemer med fordøjelsessystemet herunder hyppig afføring, madforgiftning, blod i afføring, opkast af blod
- blødning i endetarmen, ændring af afføringens farve, oppustet mave, forstoppelse
- mundproblemer herunder tør og øm mund, smerter i tungen, blødende tandkød, ubehag i munden

- solskoldning
- følelsen af at være varm, ængstelig
- rødme eller hævelse rundt om et sår
- blødning omkring et kateter (hvis der er et til stede) der går ind i huden
- en følelse af et fremmedlegeme
- nyreproblemer herunder nyrebetændelse, overdreven natlig vandladning, nyresvigt, hvide blodlegemer i urinen
- koldsved
- generel følelse af utilpashed
- hudinfektion
- hudforandringer herunder misfarvning af huden, afskalning, rødme, kløe og øget svedtendens
- muskelsvaghed
- kræft i endetarmen og tyktarmen

#### **Ikke almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- ændringer i formen af de røde blodlegemer
- tilstedeværelse af umodne hvide blodlegemer, som kan være et tegn på visse sygdomme
- forhøjet antal blodplader
- nedsatte niveauer af calcium
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) der skyldes øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- forhøjet antal myelocytter
- forhøjet antal båndneutrofiler
- forhøjet urinstof i blodet
- forhøjet niveauer af protein i urinen
- forhøjede niveauer af albumin i blodet
- forhøjede niveauer af total protein
- nedsatte niveauer af albumin i blodet
- forhøjet pH i urinen
- forhøjet hæmoglobinniveau

#### **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos børn (i alderen 1 til 17 år) med ITP:**

Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge, sygeplejerske eller apoteket.

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** børn:

- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje, almindelig forkølelse (infektion i de øvre luftveje)
- diarré
- mavesmerter
- hoste
- feber
- kvalme

#### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** børn:

- besvær med at sove (søvnløshed)
- tandpine
- ondt i næsen og halsen
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- øm i halsen, løbende næse, tilstoppet næse og nysen
- mundproblemer herunder tør mund, øm mund, følsom tunge, blødende tandkød, sår i munden

**Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade kombination med peginterferon og ribavirin hos patienter med hepatitis C (HCV):**

**Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- tab af appetit
- hoste
- kvalme, diarré
- muskelsmerter, muskelsvaghed
- kløe
- træthedfølelse
- feber
- unormalt hårtab
- føle sig afkræftet
- influenzalignende symptomer
- hævelse af hænder eller fødder
- kulderystelser

**Meget almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)

**Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- infektion i urinvejssystemet
- inflammation (hævelse) i næsen, svælget eller munden, influenzalignende symptomer, tør mund, ømhed eller inflammation (hævelse) i munden, tandpine
- vægttab
- søvnproblemer, unormal døsigthed, depression, angst
- svimmelhed, problemer med at koncentrere sig eller huske, humørændringer
- nedsat hjernefunktion efter leverskade
- prikken, snurren eller sovende fornemmelse i hænder eller fødder
- feber, hovedpine
- øjenproblemer herunder uklar linse i øjnene (grå stær), tørre øjne, små gule aflejringer på nethinden, gulfarvning af det hvide i øjnene
- blødning på nethinden
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- hurtig eller uregelmæssig puls (palpitationer), åndenød
- hoste med slim, løbende næse, influenza, forkølelsessår, ondt i halsen og ubehag med at synke
- problemer med fordøjelsessystemet herunder opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, udspilet mave, smagsforstyrrelser, hæmorider, mavesmerter/ubehag, hævede blodkar og blødning i spiserøret (oesophagus)
- tandpine
- leverproblemer, herunder tumor i leveren, gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden (gulst), leverskade pga. medicin (se '**Leverproblemer**' tidligere i punkt 4)
- hudforandringer herunder udslæt, tør hud, eksem, rødme af huden, kløe, overdreven svedtendens, usædvanlige hudgevækster, hårtab
- ledsmerter, rygsmerter, knoglesmerter, smerter i ekstremiteterne (arme, ben, hænder eller fødder), muskelspasmer
- irriterabel, generel følelse af utilpashed, hudreaktion, såsom rødme eller hævelse og smerter på injektionsstedet, smerter i brystet og ubehag, væskeophobning i kroppen eller ekstremiteter, der forårsager hævelse
- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje, almindelig forkølelse (infektion i de øvre luftveje), betændelse i bronkieslimhinden
- depression, angst, søvnproblemer, nervøsitet



### **Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- forhøjet blodsukker (glucose)
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal neutrofiler
- nedsat niveau af albumin i blodet
- nedsat niveau af hæmoglobin
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- ændringer af de enzymer som styrer blodets størkningsevne

### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- smerte ved vandladning
- forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlængelse)
- maveinfluenza (gastroenteritis), ondt i halsen
- mundblærer/sår, betændelse i maven
- hudforandringer herunder ændring i farve, afskalning, rødme, kløe, læsion og nattesved
- blodpropper i en vene til leveren (mulig skade på lever og/eller fordøjelsessystemet)
- unormale blodpropper i de små blodkar med nyresvigt
- udslæt, blå mærker ved injektionsstedet, trykken for brystet
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) der skyldes øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- forvirring, oprevethed
- leversvigt

### **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos patienter med svær aplastisk anæmi (SAA):**

Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge, sygeplejerske eller apoteket.

### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer.

- hoste
- hovedpine
- smerter i mund og hals
- diarré
- kvalme
- smerter i leddene (artralgi)
- smerter i ekstremiteterne (arme, ben, hænder og fødder)
- svimmelhed
- meget kraftig træthedsfølelse
- feber
- kulderystelse
- kløende øjne
- blister i munden
- blødende tandkød
- mavesmerter
- muskelspasmer

### **Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver**

- unormale ændringer af cellerne i din knoglemarv
- forhøjede niveauer af leverenzymen (aspartataminotransferase (ASAT))

### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos op til **1 ud af 10** personer.

- angst
- depression
- kuldefølelse
- generel utilpashed
- øjenproblemer, herunder synsproblemer, sløret syn, uklar linse i øjet (grå stær), prikker eller udfældninger i øjet (flydere i glaslegemet), tørre øjne, kløende øjne, gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden
- næseblod
- problemer i fordøjelsessystemet, herunder synkebesvær, smerter i munden, hævet tunge, opkast, tab af appetit, mavesmerter/-ubehag, oppustet mave, tarmluft, forstoppelse, forstyrrelser i tarmens bevægelighed, som kan forårsage forstoppelse, oppustethed, diarré og/eller ovennævnte symptomer, ændringer i afføringens farve
- besvimelse
- hudproblemer herunder små røde eller lilla prikker, der skyldes blødning i huden (petekkier) udslæt, kløe, nældefeber, hudlæsioner
- rygsmerter
- muskelsmerter
- knoglesmerter
- svaghed (asteni)
- hævelser i underarme og underben, som følge af væskeophobning
- unormal urinfarve
- afbrydelse af blodforsyningen til milten (miltinfarkt)
- løbende næse

### **Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver**

- forhøjede antal enzymer som følge af nedbrydning af muskler (kreatinkinase)
- ophobning af jern i kroppen
- nedsat niveau af blodsukker (hypoglykæmi)
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- nedsatte niveauer af hvide blodlegemer

### **Bivirkninger, hvor frekvensen ikke er kendt**

Frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- misfarvning af huden
- mørkfarvning af huden
- leverskade pga. medicin

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisterkortet efter EXP.

Lægemidlet kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Revolade indeholder:

Aktivt stof: eltrombopag.

### 12,5 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 12,5 mg eltrombopag.

### 25 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag.

### 50 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 50 mg eltrombopag.

### 75 mg filmovertrukne tabletter

Hver filmovertrukken tablet indeholder eltrombopagolamin svarende til 75 mg eltrombopag.

Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, macrogol 400, magnesiumstearat, mannitol (E421), mikrokrySTALLINSK cellulose, povidon, natriumstivelsesglycolat, titandioxid (E171).

Revolade 12,5 mg og 25 mg filmovertrukne tabletter indeholder desuden polysorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter indeholder desuden rød jernoxid (E172) og gul jernoxid (E172).

Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter indeholder desuden rød jernoxid (E172) og sort jernoxid (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Revolade 12,5 mg filmovertrukne tabletter er runde, bikonvekse, hvide og præget "GS MZ1" og "12,5" på den ene side.

Revolade 25 mg filmovertrukne tabletter er runde, bikonvekse, hvide og præget "GS NX3" og "25" på den ene side.

Revolade 50 mg filmovertrukne tabletter er runde, bikonvekse, brune og præget "GS UFU" og "50" på den ene side.

Revolade 75 mg filmovertrukne tabletter er runde, bikonvekse, pink og præget "GS FFS" og "75" på den ene side.

Revolade leveres i aluminiumsblisterpakninger i en æske indeholdende 14 eller 28 filmovertrukne tabletter og multipakninger indeholdende 84 (3 pakninger af 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført i dit land.

**Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

**Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC**

Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenien

**Novartis Farmacéutica SA**

Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Spanien

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

**Glaxo Wellcome S.A.**

Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spanien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**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

**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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**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

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +44 1276 698370

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Revolade 25 mg pulver til oral suspension eltrombopag

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revolade
3. Sådan skal du tage Revolade
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger  
Brugsanvisning

#### 1. Virkning og anvendelse

Revolade indeholder eltrombopag, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes *trombopoietin-receptor-agonister*. Revolade hjælper med at øge antallet af blodplader i dit blod. Blodplader er blodceller, som hjælper til med at mindske eller helt undgå blødninger.

- Revolade bruges til at behandle en blodsygdom kaldet immun (*primær*) *trombocytopeni* (ITP) hos patienter i alderen 1 år og derover, og som tidligere har fået behandling med andet medicin (kortikosteroider eller immunglobuliner) uden effekt.

ITP forårsages af et lavt blodpladetal (*trombocytopeni*). Personer med ITP har en øget risiko for blødninger. De symptomer, patienter med ITP kan opleve, omfatter petekkier (punktformede, flade, røde pletter under huden), blå mærker, næseblod, blødende gummer og ikke være i stand til at kontrollere en blødning, hvis de skærer sig eller kommer til skade.

- Revolade kan også bruges til at behandle et lavt trombocytaltal (*trombocytopeni*) hos patienter med hepatitis C-virus (HCV)-infektion, hvis de har haft problemer med bivirkninger under interferonbehandling. Mange personer med hepatitis C har lave trombocytaltal, ikke kun på grund af sygdommen, men også på grund af de antivirale lægemidler, de får som behandling. Hvis du tager Revolade, bliver det lettere for dig at gennemføre et fuldt behandlingsforløb med antivirale lægemidler (peginterferon og ribavirin).
- Revolade kan også bruges til at behandle voksne patienter med lave blodtal som følge af svær aplastisk anæmi (SAA). SAA er en sygdom hvor knoglemarven er beskadiget, som forårsager mangel på de røde blodlegemer (anæmi), hvide blodlegemer (leukopeni) og blodplader (trombocytopeni).

## 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Revolade

### Tag ikke Revolade

- **hvis du er allergisk** over for eltrombopag eller et af de øvrige indholdsstoffer i Revolade (angivet i punkt 6 under '*Revolade indeholder*').  
→ **Tal med lægen**, hvis du mener, dette gælder for dig.

### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager Revolade:

- hvis du har **leverproblemer**. Personer med lavt trombocytaltal og fremskreden kronisk (langvarig) leversygdom har større risiko for bivirkninger, herunder livstruende leverskader og blodpropper. Hvis lægen vurderer, at fordelene ved at tage Revolade opvejer risikoen, vil du blive fulgt tæt under din behandling..
- hvis du har risiko for **blodpropper** i dine vener eller arterier eller hvis du ved, at din familie er disponeret for blodpropper.

Du kan have **større risiko for blodpropper**:

- når du bliver ældre
- hvis du har været nødsaget til at være sengeliggende gennem længere tid
- hvis du har kræft
- hvis du tager p-piller eller får hormonterapi
- hvis du for nylig er blevet opereret eller har fået en fysisk skade
- hvis du er meget overvægtig (*fed*)
- hvis du er ryger
- hvis du har fremskreden kronisk leversygdom
- Hvis noget af dette gælder for dig, så **fortæl det til lægen**, inden du begynder på behandlingen. Du bør ikke tage Revolade, medmindre lægen mener, at de forventede fordele opvejer risikoen for at få blodpropper.
- hvis du har **grå stær** (linsen i øjet bliver uklar)
- hvis du har andre **blodsygdomme** såsom *myelodysplastisk syndrom (MDS)*. Din læge vil teste dit blod for at tjekke, at du ikke har denne blodsygdom, inden du starter behandling med Revolade. Hvis du har MDS og tager Revolade, kan din MDS blive værre.  
→ Fortæl lægen, hvis ovenstående gælder for dig.

### Øjenundersøgelser

Lægen vil anbefale, at du bliver kontrolleret for grå stær. Hvis du ikke allerede får tjekket dine øjne regelmæssigt, bør din læge arrangere regelmæssige undersøgelser. Du kan også få undersøgt om der er opstået blødning i eller rundt om retina (det lysfølsomme lag af celler bagerst i øjet).

### Regelmæssige prøver

Inden du begynder på behandlingen med Revolade, vil lægen tage blodprøver for at kontrollere dine blodceller, herunder også blodpladerne. Disse blodprøver vil regelmæssigt blive gentaget, mens du er i behandling med Revolade.

### Blodprøver for at teste leverfunktionen

Revolade kan forårsage blodprøveresultater, der kan være tegn på leverskade – en stigning af visse leverenzymmer i blodet, specielt bilirubin og alanin/ aspartat transaminaser. Hvis du tager Revolade sammen med antiviral interferonbehandling for at behandle lavt trombocytaltal på grund af hepatitis C kan nogle problemer med leveren blive værre.

Du vil få taget blodprøver, inden du begynder behandlingen med Revolade, og regelmæssigt mens du tager det, for at tjekke din leverfunktion. Du kan blive nødt til at stoppe behandlingen med Revolade, hvis indholdet af disse stoffer i blodet stiger for meget, eller hvis du får andre tegn på leverskade.

→ **Læs informationen under '*Leverproblemer*' i punkt 4 i denne indlægsseddel.**

## Blodprøver for at måle trombocytter

Hvis du stopper med at tage Revolade, er der sandsynlighed for, at dit blodpladetal vil falde igen inden for nogle dage. Blodpladetallet vil blive overvåget, hvis du stopper med at tage Revolade, og lægen vil diskutere passende forholdsregler med dig.

Et meget højt blodpladetal kan give en øget risiko for blodpropper, men blodpropper kan også forekomme ved normale – og endda ved lave – blodpladetal. Lægen vil justere din dosis af Revolade for at sikre, at dit blodpladetal ikke bliver for højt.



**Søg straks lægehjælp**, hvis du oplever følgende tegn på en **blodprop**:

- **Hævelse, smerte** eller ømhed i **det ene ben**
- **Pludselig åndenød** ledsaget af en skarp smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning
- Mavesmerter, forstørret mave, blod i afføringen

## Undersøgelser for at tjekke knoglemarven

Hos personer, som har problemer med deres knoglemarv, kan lægemidler som Revolade gøre disse problemer værre. Tegn på knoglemarvsforandringer kan vise sig som anormale resultater i dine blodprøver. Lægen kan også lave tests specifikt med henblik på at tjekke din knoglemarv under behandlingen med Revolade.

## Undersøgelser for blødning i fordøjelsessystemet

Hvis du tager Revolade sammen med interferonbehandling, vil du blive undersøgt for tegn på blødninger i din mave eller tarm, når du stopper med at tage Revolade.

## Hjerteundersøgelser

Lægen vurderer, om det er nødvendigt at undersøge hjertet med et elektrokardiogram (EKG) under behandling med Revolade.

## Ældre personer (65 år og derover)

Der er begrænset data ved brugen af Revolade hos patienter i alderen 65 år og derover. Du bør udvise forsigtighed, hvis du er 65 år eller derover.

## Børn og unge

Revolade må ikke anvendes til børn under 1 år, der har ITP. Det må heller ikke anvendes til personer under 18 år med lavt blodpladetal som følge af hepatitis C eller alvorlig aplastisk anæmi.

## Brug af anden medicin sammen med Revolade

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept og vitaminer.

**Andre lægemidler kan påvirke virkningen af Revolade** – herunder både receptpligtige og ikke-receptpligtige lægemidler samt mineraler. Disse inkluderer:

- syreneutraliserende lægemidler til behandling af **fordøjelsesproblemer, halsbrand og mavesår** (se også '*Hvornår skal du tage Revolade*' under punkt 3)
  - medicin, som kaldes statiner, til at sænke **kolesteroltallet**
  - nogle lægemidler til behandling af **hiv-infektion**, f.eks. lopinavir eller ritonavir
  - ciclosporin anvendt i forbindelse med **transplantationer** eller **sygdomme i immunsystemet**
  - nogle **mineral- og vitamintilskud**, herunder jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink (se også '*Hvornår skal du tage Revolade*' under punkt 3)
  - methotrexat og topotecan til behandling af **kræft**
- **Fortæl lægen**, hvis du tager nogen af ovenstående præparater. Nogen af dem må ikke tages sammen med Revolade. Det kan også være, at du skal tage medicinen på et andet tidspunkt, eller at dosis skal justeres. Lægen vil gennemgå den medicin, du tager, og vil foreslå alternativer, hvis det er nødvendigt.



Hvis du tager medicin, som forebygger blodpropper, har du øget risiko for blødninger. Lægen vil diskutere dette med dig.

Hvis du tager **kortikosteroider, danazol** og/eller **azathioprin**, skal behandlingen med disse måske reduceres eller stoppes, mens du tager Revolade.

### **Brug af Revolade sammen med mad og drikke**

Tag ikke Revolade sammen med mad og drikke, da calciumindholdet i mejeriprodukter påvirker optagelsen af medicinen. For yderligere oplysninger se under punkt 3 '**Hvornår skal du tage Revolade**'.

### **Graviditet og amning**

**Du må ikke tage Revolade, hvis du er gravid**, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Revolades virkning under graviditet kendes ikke.

- **Fortæl det til lægen, hvis du er gravid**, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- **Brug sikker prævention** for at undgå at blive gravid, mens du er i behandling med Revolade.
- **Hvis du bliver gravid, mens du er i behandling med Revolade**, skal du fortælle det til lægen.

**Du må ikke amme, mens du er i behandling med Revolade.** Det vides ikke, om Revolade går over i modermælken.

→ **Hvis du ammer** eller planlægger amning, skal du fortælle det til lægen.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

**Revolade kan gøre dig svimmel** og du kan få bivirkninger, som gør dig mindre agtpågivende.

→ **Kør ikke bil og betjen ikke maskiner**, medmindre du er sikker på, at du ikke er påvirket.

## **3. Sådan skal du tage Revolade**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Du må ikke ændre dosis eller behandlingsplan for, hvornår du skal tage Revolade, medmindre lægen eller apotekspersonalet råder dig til det. Mens du tager Revolade, vil du blive fulgt af en læge, der har specialist erfaring i behandling af din sygdom.

### **Hvor meget Revolade skal du tage**

#### **For ITP**

**Voksne og børn (6 til 17 år):** den sædvanlige startdosis af Revolade for patienter med ITP er **to 25 mg breve** med Revolade daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse kan det være nødvendigt at begynde med en **lavere dosis på 25 mg**.

**Børn (1 til 5 år)** - den sædvanlige startdosis for ITP er **ét 25 mg brev** Revolade daglig.

#### **For hepatitis C**

**Voksne:** den sædvanlige startdosis for hepatitis C er **ét 25 mg brev** Revolade daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse vil du begynde med den **samme dosis på 25 mg**.

#### **For SAA**

**Voksne** - den sædvanlige startdosis for SAA er **to 25 mg breve** Revolade daglig. Hvis du er af øst-/sydøstasiatisk oprindelse kan det være nødvendigt at begynde med en **lavere dosis på 25 mg**.

Det kan tage 1-2 uger, før Revolade virker. Lægen kan anbefale, at din daglige dosis Revolade ændres afhængig af, hvordan du reagerer på din behandling.

### Sådan gives en dosis medicin

Pulveret til oral suspension er i breve, hvis indhold skal blandes, før du kan tage medicinen. Efter punkt 6 i denne indlægsseddel er der en **brugsanvisning**, der viser, medicinen skal blandes og gives. Hvis du har spørgsmål eller ikke forstår brugsanvisningen, skal du tale med lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet.

**VIGTIGT** – Medicinen skal anvendes straks efter, at du har blandet pulveret med vand. Hvis du ikke bruger den inden for **30 minutter** efter blanding, skal du blande en ny dosis. Genbrug ikke doseringsprøjten. En ny doseringsprøjte til engangsbrug skal bruges til at klargøre hver dosis Revolade til oral suspension.

### Hvornår skal du tage Revolade

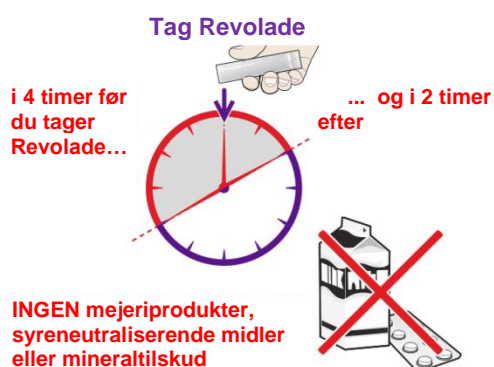
#### Sørg for, at du

- i **4 timer, før** du tager Revolade
- og i **2 timer, efter** at du har taget Revolade

ikke indtager et eller flere af følgende produkter:

- **mejeriprodukter** såsom ost, smør, yoghurt eller is
- **mælk, milkshakes** og andre drikkevarer indeholdende mælk, yoghurt eller fløde
- **syreneutraliserende lægemidler**, som er medicin mod **fordøjelsesproblemer og halsbrand**
- nogle **mineral- og vitamintilskud**, herunder jern, calcium, magnesium, aluminium, selen og zink

Hvis du ikke overholder ovenstående, vil medicinen ikke blive ordentligt optaget i din krop.



Spørg eventuelt lægen til råds om, hvad du må spise og drikke.

#### Hvis du har taget for meget Revolade

**Kontakt lægen eller apotekspersonalet med det samme.** Vis pakken eller denne indlægsseddel, hvis det er muligt. Du vil blive overvåget for tegn og symptomer på bivirkninger og straks få passende behandling.

#### Hvis du har glemt at tage Revolade

Tag den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt. Tag ikke mere end 1 dosis Revolade om dagen.

#### Hvis du holder op med at tage Revolade

Stop ikke med at tage Revolade uden at have talt med lægen. Anbefaler lægen, at du skal stoppe behandlingen, vil dit blodpladetal blive tjekket ugentligt i fire uger. Se også '**Blødninger og blå mærker, efter at du er stoppet behandlingen**' under punkt 4.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

##### **Symptomer, som du skal være opmærksom på: skal tilses af lægen**

Personer, der tager Revolade enten for ITP eller pga. for lavt trombocytaltal ved hepatitis C, kan udvikle tegn på potentielt alvorlige bivirkninger. **Det er vigtigt, at du fortæller lægen, hvis du udvikler disse symptomer.**

##### **Øget risiko for blodpropper**

Nogle patienter kan have en større risiko for at udvikle blodpropper. Lægemidler som Revolade kan forværre dette problem. Pludselig blokering af et blodkar pga. en blodprop er en ikke almindelig bivirkning og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.



**Søg straks lægehjælp, hvis du oplever tegn eller symptomer på en blodprop, som f.eks.:**

- hævelse, smerte, varme, rødme eller ømhed i et ben
- pludselig åndenød, specielt ledsaget af en skarp smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning
- mavesmerter, forstørret mave, blod i afføringen.

##### **Leverproblemer**

Revolade kan give forandringer, som kan ses i blodprøver, og som kan være tegn på leverskade. Leverproblemer (stigning i enzymer målt i blodprøver) er almindelige og kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer. Andre leverproblemer er ikke almindeligt og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer.

Hvis du oplever nogle af disse tegn på leverproblemer:

- din hud eller det hvide i dine øjne bliver **gult** (*gulsot*)
  - din urin bliver usædvanlig **mørk**
- ➔ **skal du straks fortælle det til lægen**

##### **Blødninger og blå mærker efter, at du er stoppet behandlingen**

Inden for to uger efter, at du er stoppet med behandlingen med Revolade, vil dit blodpladetal normalt falde tilbage til samme niveau, som inden behandlingen med Revolade startede. Det lavere blodpladetal kan forøge din risikoen for blødning og blå mærker. Lægen vil tjekke dit blodpladetal i mindst 4 uger efter du er stoppet behandlingen med Revolade.

➔ **Fortæl det til lægen**, hvis du får blå mærker eller blødninger efter, at du er stoppet med at tage Revolade.

Nogle patienter får **blødning i fordøjelsessystemet** efter, at de holdt op med at tage peginterferon, ribavirin og Revolade. Symptomerne omfatter:

- sort tjæreagtig afføring (det kan være tegn på blødning i tarmen, misfarvet afføring er en "ikke almindelig" bivirkning og kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
  - blod i afføringen
  - Opkastning af blod eller noget, der ligner kaffegrums
- ➔ **Fortæl omgående lægen**, hvis du får nogle af disse symptomer.

## **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos voksne patienter med ITP**

### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- almindelig forkølelse
- kvalme
- diarré
- hoste
- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje (infektion i de øvre luftveje)
- rygsmerte

### **Meget almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver**

- forhøjede leverenzymer (alaninaminotransferase (ALAT))

### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvaghed
- knoglesmerter
- kraftig menstruationsblødning
- ondt i halsen og ubehag med at synke
- øjenproblemer herunder unormal øjentest, tørre øjne, øjensmerter, og sløret syn
- opkastning
- influenza
- forkølelsessår
- lungebetændelse
- irritation og inflammation (hævelse) i bihulerne
- inflammation (hævelse) og infektion i mandlerne
- infektion i lungerne, bihulerne, næsen og halsen
- tandkødsinflammation
- tab af appetit
- prikkende, snurrende fornemmelse eller følelsesløshed
- nedsat følesans i huden
- dødsighed
- øresmerter
- smerte, hævelse og ømhed i et af dine ben (oftest i læggen) med varm hud i det berørte område (tegn på blodprop i en dyp blodåre)
- lokal hævelse fyldt med blod fra en bristet blodåre (blåt mærke)
- hedeture
- mundproblemer herunder tør mund, øm i munden, følsom tunge, blødende tandkød, sår i munden
- løbende næse
- tandpine
- mavesmerte
- unormal leverfunktion
- hudforandringer herunder overdreven svedtendens, kløende og knoppet udslæt, røde prikker, ændringer i udseendet af huden
- hårtab
- skummende eller bobblende-lignende urin (tegn på protein i urinen)
- feber, varmfornemmelse
- brystmerter
- føle sig afkræftet
- søvnproblemer, depression
- migræne

- nedsat syn
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- luft i maven

#### **Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni)
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat hæmoglobinniveau
- forhøjet antal eosinofiler
- forhøjet antal hvide blodlegemer (leukocytose)
- forhøjede niveauer af urinsyre
- nedsatte niveauer af kalium
- forhøjede niveauer af kreatinin
- forhøjede niveauer af alkalisk fosfatase
- forhøjede leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))
- forhøjet bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- forhøjede niveauer af nogle proteiner

#### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- allergisk reaktion
- afbrydelse af blodforsyningen til dele af hjertet
- pludselig åndenød, især når den er ledsaget af en skarp smerte i brystet og/eller hurtig vejrtrækning, det kan være tegn på en blodprop i lungerne (se '*Øget risiko for blodpropper*' tidligere i punkt 4)
- tab af funktion i dele af lungerne pga. en blokering i lungearterierne
- mulig smerte, hævelse og/eller rødme omkring en vene, hvilket kan være tegn et på en blodprop i venen
- gulfarvning af huden og/eller mavesmerter, hvilket kan være tegn på blokering i galdegangen, leverlæsion, leverskade pga. betændelse (se '*Leverproblemer*' tidligere i punkt 4)
- leverskade pga. medicin
- hjertet slår hurtigere, uregelmæssige hjerteslag, blåfarvet hud, forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlængelse) ), hvilket kan være et tegn på en lidelse relateret til hjertet og blodkarrene
- blodprop
- hedeture
- smertefulde, hævede led pga. urinsyre (urinsyre rigt)
- mangel på interesse, humørændringer, gråd, der er vanskelig at stoppe eller opstår på uventede tidspunkter
- balanceproblemer, taleproblemer, problemer med nervefunktion, rystelser
- smertefulde eller unormale hudreaktioner
- lammelse på den ene side af kroppen
- migræne med aura
- nerveskade
- udvidelse eller hævelse af blodkar, der forårsager hovedpine
- øjenproblemer herunder øget tåreproduktion, uklar linse i øjet (grå stær), blødning på nethinden, tørre øjne
- problemer med næsen, halsen og bihulerne, vejrtrækningsproblemer under søvn
- blærer/sår i mund og hals
- tab af appetit
- problemer med fordøjelsessystemet herunder hyppig afføring, madforgiftning, blod i afføring, opkast af blod
- blødning i endetarmen, ændring af afføringens farve, oppustet mave, forstoppelse
- mundproblemer herunder tør og øm mund, smerter i tungen, blødende tandkød, ubehag i munden

- solskoldning
- følelsen af at være varm, ængstelig
- rødme eller hævelse rundt om et sår
- blødning omkring et kateter (hvis der er et til stede) der går ind i huden
- en følelse af et fremmedlegeme
- nyreproblemer herunder nyrebetændelse, overdreven natlig vandladning, nyresvigt, hvide blodlegemer i urinen
- koldsved
- generel følelse af utilpashed
- hudinfektion
- hudforandringer herunder misfarvning af huden, afskalning, rødme, kløe og øget svedtendens
- muskelsvaghed
- kræft i endetarmen og tyktarmen

#### **Ikke almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- ændringer i formen af de røde blodlegemer
- tilstedeværelse af umodne hvide blodlegemer, som kan være et tegn på visse sygdomme
- forhøjet antal blodplader
- nedsatte niveauer af calcium
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) der skyldes øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- forhøjet antal myelocytter
- forhøjet antal båndneutrofiler
- forhøjet urinstof i blodet
- forhøjet niveauer af protein i urinen
- forhøjede niveauer af albumin i blodet
- forhøjede niveauer af total protein
- nedsatte niveauer af albumin i blodet
- forhøjet pH i urinen
- forhøjet hæmoglobinniveau

#### **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos børn (i alderen 1 til 17 år) med ITP:**

Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge, sygeplejerske eller apoteket

#### **Meget almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** børn:

- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje, almindelig forkølelse (infektion i de øvre luftveje)
- diarré
- mavesmerter
- hoste
- feber
- kvalme

#### **Almindelige bivirkninger**

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** børn:

- besvær med at sove (søvnløshed)
- tandpine
- ondt i næsen og halsen
- kløende, løbende eller tilstoppet næse
- øm i halsen, løbende næse, tilstoppet næse og nysen
- mundproblemer herunder tør mund, øm mund, følsom tunge, blødende tandkød, sår i munden

**Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade kombination med peginterferon og ribavirin hos patienter med hepatitis C (HCV):**

**Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer:

- hovedpine
- tab af appetit
- hoste
- kvalme, diarré
- muskelsmerter, muskelsvaghed
- kløe
- træthed/sfølelse
- feber
- unormalt hårtab
- føle sig afkræftet
- influenzalignende symptomer
- hævelse af hænder eller fødder
- kulderystelser

**Meget almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)

**Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 10** personer:

- infektion i urinvejssystemet
- inflammation (hævelse) i næsen, svælget eller munden, influenzalignende symptomer, tør mund, ømhed eller inflammation (hævelse) i munden, tandpine
- vægttab
- søvnproblemer, unormal døsigthed, depression, angst
- svimmelhed, problemer med at koncentrere sig eller huske, humørændringer
- nedsat hjernefunktion efter leverskade
- prikken, snurren eller sovende fornemmelse i hænder eller fødder
- feber, hovedpine
- øjenproblemer herunder uklar linse i øjnene (grå stær), tørre øjne, små gule aflejringer på nethinden (hinden bagerst i øjet), gulfarvning af det hvide i øjnene
- blødning på nethinden
- snurrende fornemmelse (vertigo)
- hurtig eller uregelmæssig puls (palpitationer), åndenød
- hoste med slim, løbende næse, influenza, forkølelsessår, ondt i halsen og ubehag med at synke
- problemer med fordøjelsessystemet herunder opkastning, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, udspilet mave, smagsforstyrrelser, hæmorider, mavesmerter/ubehag, hævede blodkar og blødning i spiserøret (oesophagus)
- tandpine
- leverproblemer, herunder tumor i leveren, gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden (gulst), leverskade pga. medicin (se '**Leverproblemer**' tidligere i punkt 4)
- hudforandringer herunder udslæt, tør hud, eksem, rødme af huden, kløe, overdreven svedtendens, usædvanlige hudgevækster, hårtab
- ledsmerter, rygsmerter, knoglesmerter, smerter i ekstremiteterne (arme, ben, hænder eller fødder), muskelspasmer
- irriterabel, generel følelse af utilpashed, hudreaktion, såsom rødme eller hævelse og smerter på injektionsstedet, smerter i brystet og ubehag, væskeophobning i kroppen eller ekstremiteter, der forårsager hævelse
- infektion i næsen, bihulerne, halsen og de øvre luftveje, almindelig forkølelse (infektion i de øvre luftveje), betændelse i bronkieslimhinden
- depression, angst, søvnproblemer, nervøsitet

### **Almindelige bivirkninger, som kan ses i blodprøver:**

- forhøjet blodsukker (glucose)
- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal neutrofiler
- nedsat niveau af albumin i blodet
- nedsat niveau af hæmoglobin
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- ændringer af de enzymer som styrer blodets størkningsevne

### **Ikke almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **op til 1 ud af 100** personer:

- smerte ved vandladning
- forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlængelse)
- maveinfluenza (gastroenteritis), ondt i halsen
- mundblærer/sår, betændelse i maven
- hudforandringer herunder ændring i farve, afskalning, rødme, kløe, læsion og nattesved
- blodpropper i en vene til leveren (mulig lever- og/eller fordøjelsessystemet)
- unormale blodpropper i de små blodkar med nyresvigt
- udslæt, blå mærker ved injektionsstedet, trykken for brystet
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi) der skyldes øget nedbrydning af røde blodlegemer (hæmolytisk anæmi)
- forvirring, oprevethed
- leversvigt

### **Følgende bivirkninger er blevet indberettet til at være forbundet med behandling af Revolade hos patienter med svær aplastisk anæmi (SAA):**

Hvis disse bivirkninger bliver alvorlige, skal du fortælle det til din læge, sygeplejerske eller apoteket.

### **Meget almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10** personer.

- hoste
- hovedpine
- smerter i mund og hals
- diarré
- kvalme
- smerter i leddene (artralgi)
- smerter i ekstremiteterne (arme, ben, hænder og fødder)
- svimmelhed
- meget kraftig træthedsfølelse
- feber
- kulderystelse
- kløende øjne
- blister i munden
- blødende tandkød
- mavesmerter
- muskelspasmer

### **Meget almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver**

- unormale ændringer af cellerne i din knoglemarv forhøjede niveauer af leverenzzymer (aspartataminotransferase (ASAT))



### **Almindelige bivirkninger**

Kan forekomme hos op til **1 ud af 10** personer.

- angst
- depression
- kuldefølelse
- generel utilpashed
- øjenproblemer, herunder synsproblemer, uklar linse i øjet (grå stær), prikker eller udfældninger i øjet (flydere i glaslegemet), tørre øjne, kløende øjne, gulfarvning af det hvide i øjnene eller af huden
- næseblod
- problemer i fordøjelsessystemet, herunder synkebesvær, smerter i munden, hævet tunge, opkast, tab af appetit, mavesmerter/-ubehag, oppustet mave, tarmluft, forstoppelse, forstyrrelser i tarmens bevægelighed, som kan forårsage forstoppelse, oppustethed, diarré og/eller ovennævnte symptomer, ændringer i afføringens farve
- besvimelse
- hudproblemer herunder små røde eller lilla prikker, der skyldes blødning i huden (petekkier) udslæt, kløe, nældefeber, hudlæsioner
- rygmerter
- muskelsmerter
- knoglesmerter
- svaghed (asteni)
- hævelser i underarme og underben, som følge af væskeophobning
- unormal urinfarve
- afbrydelse af blodforsyningen til milten (miltinfarkt)
- løbende næse

### **Almindelige bivirkninger, der kan ses i blodprøver**

- forhøjede antal enzymer som følge af nedbrydning af muskler (kreatinkinase)
- ophobning af jern i kroppen
- nedsat niveau af blodsukker (hypoglykæmi)
- forhøjede niveauer af bilirubin i blodet (et stof som dannes i leveren)
- nedsatte niveauer af hvide blodlegemer

### **Bivirkninger, hvor frekvensen ikke er kendt**

Frekvensen kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- misfarvning af huden
- mørkfarvning af huden
- leverskade pga. medicin

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og brevene efter EXP.

Lægemidlet kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Foliebrevene må først åbnes lige inden de skal anvendes. Når blandingen er lavet, skal Revolade oral suspension skal anvendes straks, men kan opbevares i højst 30 minutter ved stuetemperatur.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### **Revolade indeholder: 25 mg pulver til oral suspension**

Aktivt stof: eltrombopag. Hvert brev indeholder et pulver som skal blandes med vand, med 32 mg eltrombopagolamin svarende til 25 mg eltrombopag som fri syre.

Øvrige indholdsstoffer: mannitol, sucralose og xanthangummi.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Revolade 25 mg pulver til oral suspension fås i sæt, der indeholder 30 breve; hvert brev indeholder et rødbrunt til gult pulver. Hver pakning indeholder 30 breve, en genanvendelig 40 ml blandeflaske med låg og hætte samt 30 doseringssprøjter til engangsbrug til oral dosering.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenien

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1000  
Slovenien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## BRUGSANVISNING

### Revolade 25 mg pulver til oral suspension

(eltrombopag)

Læs og følg disse anvisninger for at fremstille en dosis Revolade, og for at give den til patienten. Hvis du har spørgsmål, eller hvis en eller flere af delene i dit sæt bliver væk eller går i stykker, skal du spørge lægen, sundhedspersonalet eller apotekspersonalet til råds

#### Før du begynder

##### Læs denne information først

- Revolade pulver må kun blandes med **vand**, der har stuetemperatur.


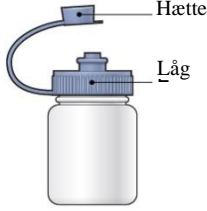
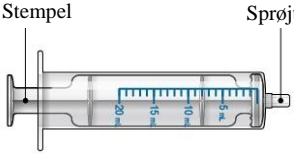


**Giv patienten medicinen straks**, efter at du har blandet pulveret med vand. Hvis du ikke bruger medicinen **inden for 30 minutter** efter sammenblanding, skal du blande en ny dosis. Smid den ubrugte blanding i skraldespanden; **den må ikke hældes i afløbet**.

- Prøv at undgå, at medicinen berører din hud. Hvis det sker, skal du straks vaske området med sæbe og vand. Hvis du får en hudreaktion, eller hvis du har spørgsmål, skal du kontakte lægen.
- Hvis du spilder pulver eller væske, tørres det op med en fugtig klud (se trin 14 i brugsanvisningen).
- **Sørg omhyggeligt for**, at børn ikke leger med flasken, hættten, låget eller sprøjterne – der er risiko for kvælning, hvis børn putter dem i munden.

#### Det skal du bruge

Hvert sæt med Revolade pulver til oral suspension indeholder:

30 breve med pulver	
1 genanvendelig blandeflaske med låg og hætte (bemærk – blandeflasken kan blive misfarvet)	
30 orale doseringssprøjter til engangsbrug	

Til at fremstille og give en dosis Revolade skal du bruge:

- Det korrekte antal breve, som din læge har ordineret (findes i sættet)
- 1 genanvendelig blandeflaske med låg og hætte (findes i sættet)
- 1 oral doseringssprøjte til engangsbrug (findes i sættet)
- 1 rent glas eller en ren kop med drikkevand (medfølger ikke)
- saks til at klippe brevet op (medfølger ikke)

**Sørg for, at flasken, hættten og låget er tørre, før du bruger dem.**

**Sådan fremstilles en dosis**

**1. Sørg for, at låget ikke sidder på blandeflasken.**

**2. Fyld sprøjten** med 20 ml drikkevand fra glasset eller koppen. En ny doseringssprøjte til engangsbrug skal bruges til at klargøre hver dosis Revolade til oral suspension.

- Start med stemplet trykket helt ind i sprøjten.
- Sæt spidsen af sprøjten helt ned i vandet
- Træk stemplet tilbage til 20 ml-mærket på sprøjten.



**3. Tøm vandet ned i den åbne blandeflaske**

- Tryk langsomt stemplet helt ind i sprøjten.



**4. Tag kun det ordinerede antal breve til én dosis ud af sættet.**

- **25 mg dosis – 1 brev**
- **50 mg dosis – 2 breve**
- **75 mg dosis – 3 breve**

**5. Hæld pulveret fra det ordinerede antal breve ned i flasken.**

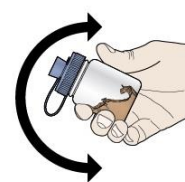
- Slå blødt på toppen af hvert brev for at sikre at indholdet falder ned i bunden af brevet.
- Klip toppen af hvert brev med en saks
- Tøm hele indholdet af hvert brev ned i blandeflasken
- Pas på ikke at spilde pulver uden for blandeflasken.



**6. Skru låget på blandeflasken.** Sørg for, at hættten trykkes helt ned i låget, så det er lukket.

**7. Ryst forsigtigt og langsomt blandeflasken frem og tilbage i mindst 20 sekunder,** så vandet blandes med pulveret.

- Flasken **må ikke rystes kraftigt** – det kan få medicinen til at skumme.



**Sådan gives en dosis til patienten**

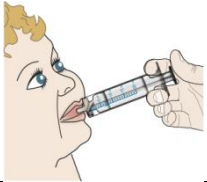


**8. Sørg for, at stemplet er trykket helt ind i sprøjten.**

- **Træk hættten af** blandeflasken.
- **Sæt sprøjten spids i hullet** i blandeflaskens låg.

**9. Fyld sprøjten med medicin.**

- Vend blandeflasken på hovedet sammen med sprøjten.
- Træk stemplet tilbage, indtil al medicinen er i sprøjten.
- Medicinen er en mørkebrun væske.
- Tag sprøjten ud af flasken.



<p><b>10. Giv medicinen til patienten.</b> Det skal gøres straks efter, at du har blandet dosen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anbring sprøjtes spids mod indersiden af patientens kind.</li> <li>• <b>Skub langsomt stemplet hele vejen ned</b>, så medicinen flyder ind i patientens mund.</li> <li>• Sørg for at give patienten tid til at synke.</li> </ul>	
<p><b>VIGTIGT:</b> Du har nu givet patienten næsten hele dets dosis medicin. Men der vil stadig være noget tilbage i flasken, selvom du ikke nødvendigvis kan se det. <b>Du skal nu gennemføre trin 11 til 13</b> for at sikre, at patienten får al medicinen.</p>	
<p><b>11. Fyld sprøjten igen, denne gang med 10 ml drikkevand.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Start med stemplet trykket helt ind i sprøjten.</li> <li>• Sæt spidsen af sprøjten helt ned i vandet</li> <li>• Træk stemplet tilbage til 10 ml mærket på sprøjten.</li> </ul>	
<p><b>12. Tøm vandet ned i blandeflasken.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sæt spidsen af sprøjten i hullet i låget på blandeflasken.</li> <li>• Tryk langsomt stemplet helt ind i sprøjten.</li> <li>• Tryk hættten fast på blandeflaskens låg igen.</li> </ul>	
<p><b>13. Gentag trin 7 til 10</b> – ryst flasken forsigtigt for at blande resten af medicinen, og giv derefter hele resten af væsken til patienten.</p>	
<p><b>Rengøring</b></p>	
<p><b>14.</b> Hvis du har spildt pulver eller færdigblandet medicin, <b>så tør det op med en fugtig engangsklud.</b> Du kan eventuelt bruge engangshandsker, så du ikke får noget på huden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smid kluden og handskerne, som du har brugt til at tørre spild op, ud i skraldespanden.</li> </ul>	
<p><b>15. Gør blandeudstyret rent.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Smid den brugte doseringssprøjte ud. En ny doseringssprøjte skal bruges til at klargøre hver dosis Revolade til oral suspension.</li> <li>• <b>Skyl</b> blandeflasken og låget under rindende vand. (Blandeflasken kan blive misfarvet af medicinen. Det er normalt).</li> <li>• Lad alt udstyret <b>lufttørre</b>.</li> <li>• <b>Vask dine hænder</b> med sæbe og vand.</li> </ul>	
<p>Når du har brugt alle 30 breve i sættet, skal <b>flasken smides ud</b>. Begynd altid med et helt nyt sæt for hver 30 breve.</p>	

**Opbevar Revolade pulver til oral suspension, inkl. doseringssættet, utilgængeligt for børn.**