

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety
Revolade 25 mg filmom obalené tablety
Revolade 50 mg filmom obalené tablety
Revolade 75 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín v množstve zodpovedajúcom 12,5 mg eltrombopagu.

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín v množstve zodpovedajúcom 25 mg eltrombopagu.

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín v množstve zodpovedajúcom 50 mg eltrombopagu.

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín v množstve zodpovedajúcom 75 mg eltrombopagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

Biela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 7,9 mm v priemere) s potlačou „GS MZ1“ a „12,5“ na jednej strane.

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

Biela, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 10,3 mm v priemere) s potlačou „GS NX3“ a „25“ na jednej strane.

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

Hnedá, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 10,3 mm v priemere) s potlačou „GS UFU“ a „50“ na jednej strane.

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

Ružová, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta (približne 10,3 mm v priemere) s potlačou „GS FFS“ a „75“ na jednej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revolade je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Revolade je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov vo veku 1 roku a starších s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) trvajúcou 6 mesiacov alebo dlhšie od stanovenia diagnózy, ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Revolade je indikovaný dospelým pacientom s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C (HCV) na liečbu trombocytopénie v prípade, keď stupeň trombocytopénie je hlavným faktorom, ktorý bráni začatiu liečby založenej na interferóne alebo obmedzuje schopnosť udržať optimálnu liečbu založenú na interferóne (pozri časti 4.4 a 5.1).

Revolade je indikovaný dospelým pacientom so získanou ťažkou aplastickou anémiou (SAA), ktorí boli buď rezistentní na predchádzajúcu imunosupresívnu liečbu alebo ťažko predliečení a sú nevhodní na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu eltrombopagom má začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení alebo s liečbou chronickej hepatitídy C a jej komplikácií.

Dávkovanie

Dávkovanie eltrombopagu je individuálne, závisí od počtu krvných doštičiek pacienta. Cieľom liečby eltrombopagom nemá byť dosiahnutie normálneho počtu krvných doštičiek.

Prášok na perorálnu suspenziu môže viesť k vyššej expozícii eltrombopagu ako tabletová forma (pozri časť 5.2). Pri zmene liečby z tabletovej formy na prášok na perorálnu suspenziu sa majú sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň po dobu 2 týždňov.

Imunitná (primárna) trombocytopénia

Na dosiahnutie a udržanie počtu krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ sa má použiť najnižšia dávka eltrombopagu. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek. Eltrombopag sa nemá používať na normalizáciu počtu krvných doštičiek. V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne zvýšil v priebehu 1 až 2 týždňov po začatí liečby eltrombopagom a znížil sa v priebehu 1 až 2 týždňov po jej ukončení.

Dospelí a pediatrická populácia vo veku 6 až 17 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 50 mg raz denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa odporúča začať podávať eltrombopag v zníženej dávke 25 mg raz denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia vo veku 1 až 5 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 25 mg raz denne.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávku je potrebné po začatí liečby eltrombopagom upraviť s cieľom dosiahnuť a udržať počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, tak ako je potrebné na zníženie rizika krvácania. Denná dávka však nesmie prekročiť 75 mg.

Počas liečby eltrombopagom je potrebné pravidelne monitorovať klinické hematologické a pečenné testy a meniť režim dávkovania eltrombopagu na základe počtu krvných doštičiek podľa tabuľky 1. Počas liečby je tiež nutné vyšetřovať raz týždenne úplný krvný obraz (FBCs - full blood counts), vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, až kým sa počet krvných doštičiek nestabilizuje ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ počas minimálne 4 týždňov). Následne sa odporúča raz mesačne vyhodnocovať úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov.

Tabuľka 1 Úpravy dávkovania eltrombopagu u pacientov s ITP

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
<50 000/ μl po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvýšiť dennú dávku o 25 mg na maximálne 75 mg/denne*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu a/alebo sprievodnej liečby ITP za účelom stabilizácie počtu krvných doštičiek, ktorá zabráni krvácaniu alebo ho zníži.
>150 000/ μl až $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Znížiť dennú dávku o 25 mg. Počkať 2 týždne do vyhodnotenia účinkov tejto úpravy a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*.
>250 000/ μl	Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania krvných doštičiek na dvakrát týždenne. V prípade, že počet krvných doštičiek dosiahol $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, obnoviť liečbu dennou dávkou zníženou o 25 mg.

* U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne každý druhý deň, sa má zvýšiť dávka na 25 mg podávaná jedenkrát denne.

♦ U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zvážiť liečba dávkou 12,5 mg podávanou jedenkrát denne alebo alternatívne dávkou 25 mg podávanou jedenkrát denne každý druhý deň.

Eltrombopag je možné podávať dodatočne k iným liekom na liečbu ITP. Počas liečby eltrombopagom sa má režim dávkovania sprievodne užívaných liekov upraviť tak, ako je to z medicínskeho hľadiska vhodné, aby sa predišlo nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek.

Ak je potrebné, pred zvažovaním ďalšej úpravy dávkovania sa má počkať minimálne 2 týždne, kým sa na počte krvných doštičiek prejaví účinok predošlých úprav.

Štandardná úprava dávky eltrombopagu, buď zvýšenie alebo zníženie, by mala byť o 25 mg denne.

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby eltrombopagom sa odporúča v prípade, že sa po 4 týždňoch liečby v dávkovaní 75 mg raz denne, počet krvných doštičiek nezvýši na úroveň potrebnú na zabránenie klinicky závažného krvácania.

Pacienti by mali byť pravidelne klinicky vyšetřovaní, pričom o pokračovaní v liečbe má ošetrujúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia. U pacientov bez splenektómie je potrebné zvážiť aj splenektómiu. Pri ukončení liečby je možný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia súvisiaca s chronickou hepatítidou C (HCV)

Keď sa eltrombopag podáva v kombinácii s antivirotikami, je potrebné prečítať si celý súhrn charakteristických vlastností lieku pre konkrétne súbežne podávané lieky kvôli úplným podrobnostiam o príslušných informáciách o bezpečnosti alebo o kontraindikáciách.

V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne začal zvyšovať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby eltrombopagom. Cieľom liečby eltrombopagom má byť dosiahnutie minimálneho počtu krvných doštičiek, ktorý je potrebný na začatie antivírusovej liečby, pri dodržaní odporúčaní pre klinickú prax. Počas antivírusovej liečby má byť cieľom liečby udržanie počtu krvných doštičiek na hodnote, ktorá zabráni riziku krvácaných komplikácií, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Je potrebné vyhnúť sa zvýšeniu počtu krvných doštičiek na >75 000/ μ l. Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na dosiahnutie cieľových hodnôt. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek.

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne. U pacientov s HCV východo/juhovýchodoázijského pôvodu alebo u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávka eltrombopagu sa má upravovať podľa potreby tak, že sa zvýši o 25 mg každé 2 týždne, až kým sa nedosiahne cieľový počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby. Pred začatím antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň. Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym úpravám dávky eltrombopagu (pozri tabuľku 2).

Počas antivírusovej liečby sa má dávka eltrombopagu upravovať podľa potreby tak, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu kvôli znižujúcemu sa počtu krvných doštičiek, ktorý môže pacientov vystaviť riziku krvácania (pozri tabuľku 2). Počas antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Potom sa má úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, vyšetrovať raz za mesiac. Ak počet krvných doštičiek prekročí cieľovú hodnotu, má sa zvážiť zníženie dennej dávky o 25 mg. Odporúča sa počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania.

Dávka 100 mg eltrombopagu jedenkrát denne sa nesmie prekročiť.

Tabuľka 2 Úprava dávkovania eltrombopagu u pacientov s HCV počas antivírusovej liečby

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
<50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Denná dávka sa má zvyšovať o 25 mg až na maximálne 100 mg/deň.
\geq 50 000/ μ l až \leq 100 000/ μ l	Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na to, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu
>100 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Denná dávka sa má znížiť o 25 mg. Je potrebné počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania*.
>150 000/ μ l	Liečba eltrombopagom sa má prerušiť; frekvencia monitorovania počtu krvných doštičiek sa má zvýšiť na dvakrát týždenne. Keď počet krvných doštičiek klesne na \leq 100 000/ μ l, liečba sa má obnoviť dennou dávkou zníženou o 25 mg*.

- * U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zväžiť obnovenie liečby dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň.
- ♦ Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym zníženiam dávky eltrombopagu.

Ukončenie liečby

Ak sa po 2 týždňoch liečby eltrombopagom v dávke 100 mg nedosiahne počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby, liečba eltrombopagom sa má ukončiť.

Po ukončení antivírusovej liečby sa má liečba eltrombopagom ukončiť, pokiaľ nie je z iného dôvodu opodstatnená. Ukončenie liečby je nutné aj pri nadmernej odpovedi krvných doštičiek alebo pri závažných abnormalitách pečeneových testov.

Ťažká aplastická anémia

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 50 mg jedenkrát denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa má eltrombopag začať podávať v zníženej dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). S liečbou sa nemá začať u pacientov s existujúcimi cytogenetickými abnormalitami chromozómu 7.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Hematologická odpoveď vyžaduje titráciu dávky, vo všeobecnosti až do 150 mg a môže trvať až do 16 týždňov od začatia liečby eltrombopagom (pozri časť 5.1). Dávka eltrombopagu sa má upraviť o 50 mg prírastkoch každé 2 týždne, podľa potreby, až do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek \geq 50 000/ μ l. U pacientov užívajúcich 25 mg jedenkrát denne, sa má dávka zvýšiť najskôr na 50 mg denne pred zvyšovaním dávky o 50 mg. Dávka 150 mg denne sa nesmie prekročiť. Hematologické ukazovatele a testy pečene sa majú monitorovať pravidelne počas liečby eltrombopagom a dávkovací režim eltrombopagu upravovať podľa počtu krvných doštičiek, ako je to uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Úpravy dávky eltrombopagu u pacientov s ťažkou aplastickou anémiou

Počet krvných doštičiek	Úprava dávky alebo reakcia
<50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvyšujte dennú dávku po 50 mg na maximálne 150 mg/deň. U pacientov užívajúcich 25 mg jedenkrát denne, zvýšte dávku na 50 mg denne pred zvyšovaním dávky po 50 mg.
\geq 50 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Použite najnižšiu dávku eltrombopagu na udržanie počtu krvných doštičiek.
>150 000/ μ l až \leq 250 000/ μ l	Znížte dennú dávku o 50 mg. Počkajte 2 týždne na vyhodnotenie účinku tejto a nasledujúcich úprav dávky.
>250 000/ μ l	Prerušte liečbu eltrombopagom minimálne na jeden týždeň. Akonáhle je počet krvných doštičiek \leq 100 000/ μ l, obnovte liečbu s dennou dávkou zníženou o 50 mg.

Postupné vysadzovanie u pacientov s troj-líniovou (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky) odpoveďou

U pacientov, ktorí dosiahnu troj-líniovú odpoveď, vrátane nezávislosti od transfúzií, pretrvávajúcu minimálne 8 týždňov, sa môže dávka eltrombopagu znížiť o 50%.

Ak krvný obraz zostane stabilný po 8 týždňoch na zníženej dávke, liečba eltrombopagom sa má ukončiť a krvný obraz sa má monitorovať. Ak počty krvných doštičiek klesnú na <30 000/ μ l, hemoglobín klesne na <9 g/dl alebo absolútny počet neutrofilov (ANC, absolute neutrophil count) <0,5 x 10⁹/l, liečba eltrombopagom sa môže obnoviť s predchádzajúcou účinnou dávkou.

Ukončenie liečby

Ak sa po 16 týždňoch liečby eltrombopagom neobjaví hematologická odpoveď, liečba sa má ukončiť. Ak sa zaznamenajú nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je pokračovanie v liečbe eltrombopagom vhodné (pozri časti 4.4 a 4.8). Prehnaná odpoveď v počte krvných doštičiek (ako je popísané v Tabuľke 3) alebo závažné abnormality vo výsledkoch funkčných testov pečene tiež vyžadujú ukončenie liečby eltrombopagom (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s poškodenou funkciou obličiek majú užívať eltrombopag opatrne a majú byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Eltrombopag sa nemá podávať pacientom s ITP s poškodením funkcie pečene (skóre \geq 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časť 4.4).

Ak sa použije eltrombopagu u pacientov s ITP s poškodením funkcie pečene považuje za nevyhnutné, tak počiatočná dávka musí byť 25 mg raz denne. U pacientov s poškodením funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 3 týždňov.

U trombocytopenických pacientov s chronickou HCV a miernym poškodením funkcie pečene (skóre ≤ 6 podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s chronickou HCV a pacienti s ťažkou aplastickou anémiou s poškodením funkcie pečene majú začať liečbu eltrombopagom dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 2 týždňov.

Zvýšené riziko nežiaducich udalostí, vrátane dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod (TEEs, thromboembolic events), existuje u trombocytopenických pacientov s pokročilým chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom, buď počas prípravy na invazívny zákrok, alebo u pacientov s HCV podstupujúcich antivírusovú liečbu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s ITP vo veku 65 a viac rokov sú obmedzené a nie sú žiadne klinické skúsenosti u pacientov s ITP starších ako 85 rokov. V rámci klinických štúdií eltrombopagu neboli celkovo pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti lieku u pacientov vo veku viac ako 65 rokov a u mladších pacientov. Iná zaznamenaná klinická skúsenosť neobjavila medzi staršími a mladšími pacientmi rozdiely v odpovedi na liečbu, napriek tomu však nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť v individuálnych prípadoch u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s HCV a SAA starších ako 75 rokov sú obmedzené. U týchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu

U dospelých a pediatrických pacientov východo/juhovýchodoázijskeho pôvodu vrátane tých s poškodením funkcie pečene, sa má liečba eltrombopagom začať v dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Je potrebné pokračovať v monitorovaní počtu krvných doštičiek pacienta a zohľadniť štandardné kritériá pre ďalšiu úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia

Revolade sa neodporúča používať u detí mladších ako jeden rok s ITP kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u detí a dospievajúcich (<18 rokov) s chronickou HCV súvisiacou s trombocytopéniou alebo SAA nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Tablety sa odporúča užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacidá, mliečne produkty (alebo iné vápnik obsahujúce potravinové produkty) alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné kationy (napr. železo, vápnik, horčík, hliník, selén alebo zinok) (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U trombocytopenických pacientov s HCV s pokročilým chronickým ochorením pečene, definovaným ako nízka hladina albumínu ≤ 35 g/l alebo modelové koncové štádium ochorenia pečene (MELD, model for end stage liver disease) skóre ≥ 10 , ktorú sú liečení eltrombopagom v kombinácii s liečbou založenou na interferóne, existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií, vrátane potenciálne fatálnej dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli trvalú virologickú odpoveď (sustained virological response - SVR), v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumín ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. U týchto pacientov majú liečbu eltrombopagom začať len lekári so skúsenosťami s liečbou pokročilej HCV a má sa začať len v prípade, keď si riziko trombocytopénie alebo odopretia antivírusovej liečby vyžaduje intervenciu. Ak sa liečba považuje za klinicky indikovanú, títo pacienti majú byť pozorne sledovaní.

Kombinácia s priamo pôsobiacimi antivirotikami

Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pri použití v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami schválenými na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Riziko hepatotoxicity

Podávanie eltrombopagu môže spôsobiť abnormálnu funkciu pečene a závažnú hepatotoxicitu, ktorá môže byť život ohrozujúca (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné stanoviť sérové hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu, nasledovne každé 2 týždne počas fázy úpravy dávkovania a mesačne po stanovení stabilnej dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, čo môže viesť k nepriamej hyperbilirubinémii. Ak sa hladina bilirubínu zvýši, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Pečeňové testy, pri ktorých bola zistená abnormalita, je nutné opakovať v priebehu 3 až 5 dní. V prípade, že sa abnormality potvrdia, treba monitorovať pečeňové testy, pokým abnormality nezmiznú, nestabilizujú sa alebo sa nevrátia na pôvodnú hladinu. Liečbu eltrombopagom je nutné prerušiť, ak sa hladina ALT zvýši (na ≥ 3 -násobok hornej hranice normy [\times ULN] u pacientov s normálnou funkciou pečene, alebo na ≥ 3 -násobok východiskovej hladiny alebo > 5 -násobok ULN, podľa toho ktorá hodnota je nižšia, u pacientov so zvýšenými hladinami transamináz pred liečbou) a:

- narastá, alebo
- pretrváva počas ≥ 4 týždňov, alebo
- je sprevádzaná zvýšenou hladinou priameho bilirubínu, alebo
- je sprevádzaná klinickými príznakmi poškodenia pečene alebo prítomnosťou zlyhania pečene.

Pacientom s ochorením pečene je potrebné podávať eltrombopag so zvýšenou opatrnosťou.

Pri podávaní eltrombopagu pacientom s ITP alebo SAA apoškodením funkcie pečene je nutné použiť nižšiu počiatočnú dávku. Pacientov je potrebné pozorne sledovať (pozri časť 4.2).

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Dekompenzácia pečene u pacientov s chronickou hepatitídou C: Je potrebné sledovať pacientov s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 .

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou pečene môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V dvoch kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV sa dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) vyskytla častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli SVR, v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene. Kritériá pre ukončenie liečby si treba prečítať v súhrne charakteristických vlastností lieku pre konkrétny interferón. Liečba eltrombopagom sa má ukončiť, ak sa antivírusová liečba ukončí kvôli dekompenzácií pečene.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV podstupujúcimi liečbu založenú na interferóne (n=1 439) sa TEE vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Hlásené trombotické/tromboembolické komplikácie zahŕňali venózne aj arteriálne príhody. TEEs boli väčšinou nezávažné a vymizli do konca štúdie. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe). Medzi začiatkom liečby a výskytom TEE sa nepozorovala žiadna špecifická časová súvislosť. Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom TEE.

Zistilo sa zvýšené riziko TEEs u pacientov s chronickým ochorením pečene (CLD) liečených dávkou 75 mg eltrombopagu raz denne počas 2 týždňov prípravy na invazívny zákrok. U šiestich zo 143 (4 %) dospelých pacientov s CLD liečených eltrombopagom sa vyskytli TEEs (všetky v portálnom žilovom systéme) a u dvoch zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli TEEs (jedna v portálnom žilovom systéme a jeden infarkt myokardu). U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytli trombotické komplikácie pri počte krvných doštičiek $> 200\,000/\mu\text{l}$ a v priebehu 30 dní od poslednej dávky eltrombopagu. Eltrombopag nie je indikovaný na liečbu trombocytopenie u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí sú pripravovaní na invazívny zákrok.

V klinických štúdiách s eltrombopagom zameraných na ITP boli tromboembolické príhody pozorované pri nízkom a normálnom počte krvných doštičiek. Obozretnosť je potrebná pri podávaní eltrombopagu pacientom so známymi rizikovými faktormi vzniku tromboembólie, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: dedičné (napr. faktor V Leiden) alebo získané rizikové faktory (napr. deficit AT III, antifosfolipidový syndróm), pokročilý vek, dlhodobú imobilizáciu, prítomnosť malignít, liečbu kontraktívami a hormonálnu substitučnú liečbu, stav po operácii/úraz, obezitu a fajčenie. Je potrebné pozorne sledovať počet krvných doštičiek a zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby eltrombopagom, ak počet krvných doštičiek prekročí cieľové hodnoty (pozri časť 4.2). U pacientov s rizikom vzniku TEE akejkoľvek etiológie sa má zvážiť vyváženosť rizík a prínosov.

V klinických štúdiách s rezistentnou SAA sa nezistil žiadny prípad TEE, avšak nemožno vylúčiť riziko takýchto udalostí v tejto populácii pacientov z dôvodu obmedzeného počtu exponovaných pacientov. Vzhľadom na to, že najvyššia povolená dávka je indikovaná u pacientov s SAA (150 mg/deň) a z dôvodu charakteru reakcie, TEE možno v tejto populácii pacientov očakávať.

Eltrombopag sa nemá používať u pacientov s ITP a poškodením funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény. Keď sa liečba považuje za vhodnú, pri podávaní eltrombopagu pacientom s poškodením funkcie pečene je nutná obozretnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Výskyt krvácania po ukončení liečby eltrombopagom

Pri ukončení liečby eltrombopagom je opätovný výskyt trombocytopénie pravdepodobný. Počty krvných doštičiek sa po ukončení liečby eltrombopagom u väčšiny pacientov vrátia na pôvodnú hladinu v priebehu 2 týždňov, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch to môže priamo viesť ku krvácaniu. Toto riziko sa zvyšuje, ak je liečba eltrombopagom ukončená za prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok. Pri ukončení liečby eltrombopagom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných liečebných postupov. Ďalší manažment liečby môže zahŕňať prerušenie liečby antikoagulanciami a/alebo protidoštičkovými látkami, zmenu antikoagulačnej liečby alebo transfúziu krvných doštičiek. Po ukončení liečby eltrombopagom je nutné sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň počas 4 týždňov.

V klinických štúdiách s pacientmi s HCV bol hlásený vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania, vrátane závažných a fatálnych prípadov, po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom a eltrombopagom. Po ukončení liečby majú byť pacienti sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom gastrointestinálneho krvácania.

Tvorba retikulínu v kostnej dreni a riziko fibrózy kostnej drene

Eltrombopag môže zvyšovať riziko vzniku alebo progresie retikulínových vlákien v kostnej dreni. Dosiaľ nebola stanovená závažnosť tohto nálezu, podobne ako aj pri iných agonistoch receptora pre trombopoetín (TPO-R - thrombopoetin receptor).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné podrobne vyšetriť periférny krvný náter, aby bolo možné určiť úroveň morfológických abnormalít buniek na začiatku liečby. Po stanovení stabilnej dávky eltrombopagu je nutné kontrolovať úplný krvný obraz (FBC - full blood count) vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WBC - white blood cell count) raz mesačne. V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek sa vyšetrujú periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. slzičkovité červené krvinky a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénia(e). Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa abnormality alebo cytopénia(e), liečba eltrombopagom by sa mala ukončiť a mala by sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Progresia existujúcich myelodysplastických syndrómov (MDS)

Existuje teoretické riziko, že agonisty TPO-R môžu stimulovať progresiu existujúcich hematologických malignít, napr. MDS. Agonisty TPO-R sú rastové faktory vedúce k expanzii trombopoetickej progenitorovej bunky, diferenciácii a tvorbe krvných doštičiek. Receptor pre trombopoetín (TPO-R) sa prevažne nachádza na povrchu buniek myeloidnej rady.

V klinických štúdiách s agonistom TPO-R vykonaných s pacientmi s MDS boli pozorované prípady prechodného zvýšenia počtu blastov a boli hlásené prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej (myeloblastovej) leukémie (AML).

Diagnóza ITP alebo SAA u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických diagnóz spájaných s trombocytopéniou, vylúčiť sa musí hlavne diagnóza MDS. Má sa zväžiť cytologické a bioptické vyšetrenie kostnej drene počas ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u pacientov so systémovými príznakmi alebo s abnormálnymi nálezmi, akým je zvýšený počet blastov v periférnej krvi.

Účinnosť a bezpečnosť Revolade neboli stanovené pre liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS. Revolade sa s výnimkou klinických štúdií nemá používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS.

Cytogenetické abnormality a progresia do MDS/AML u pacientov s SAA

Je známe, že u pacientov s SAA sa objavujú cytogenetické abnormality. Nie je známe, či eltrombopag zvyšuje riziko cytogenetických abnormalít u pacientov s SAA. V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT112523) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. V štúdií bol medián času do vzniku cytogenetickej abnormality 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

V klinických štúdiách s eltrombopagom u pacientov s SAA bol u 4 % pacientov (5/133) diagnostikovaný MDS. Medián času do stanovenia diagnózy bol 3 mesiace od začiatku liečby eltrombopagom.

U pacientov s SAA, ktorí sú rezistentní alebo ťažko predliečení predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou, sa pred začatím liečby eltrombopagom, ako aj po 3 a 6 mesiacoch liečby, odporúča vyšetrenie kostnej drene s aspiráciou na cytogenetické vyšetrenie. Ak sa odhalia nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je vhodné pokračovať v liečbe eltrombopagom.

Očné zmeny

V toxikologických štúdiách s eltrombopagom boli u hlodavcov pozorované katarakty (pozri časť 5.3). V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV, ktorí podstupovali liečbu interferónom (n=1 439), bola progresia katarakty (katarákt) už existujúcej (existujúcich) pred liečbou alebo katarákt vzniknutých počas liečby hlásená u 8 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 5 % pacientov v placebovej skupine. U pacientov s HCV liečených interferónom, ribavirínom a eltrombopagom bolo hlásené sietnicové krvácanie, prevažne 1. alebo 2. stupňa (u 2 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 2 % pacientov v placebovej skupine). Krvácanie sa vyskytlo na povrchu sietnice (preretinálne), pod sietnicou (subretinálne) alebo v tkanive sietnice. Odporúča sa pravidelné oftalmologické vyšetrenie pacientov.

Predĺženie QT/QTc intervalu

Štúdia, ktorá overovala QTc interval pri podávaní 150 mg eltrombopagu denne zdravým dobrovoľníkom, neukázala klinicky významný vplyv na repolarizáciu srdca. V klinických štúdiách s pacientmi s ITP a s trombocytopenickými pacientmi s HCV bolo hlásené predĺženie QTc intervalu. Klinický význam týchto prípadov predĺženia QTc intervalu nie je známy.

Strata odpovede na liečbu eltrombopagom

Strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď krvných doštičiek pri liečbe eltrombopagom v rámci odporúčaného rozsahu dávkovania je dôvodom pre okamžité vyšetrenie príčinných faktorov, vrátane zvýšeného retikulínu v kostnej dreni.

Pediatrická populácia

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia pre ITP sa vzťahujú aj na pediatrickú populáciu.

Ovplyvňovanie laboratórných testov

Eltrombopag je výraznej farby a má preto potenciál interferovať s niektorými laboratórnymi testami. U pacientov užívajúcich Revolade boli pri testovaní hlásené zmena farby séra a interferencia s celkovým bilirubínom a kreatinínom. Ak sú laboratórne výsledky a klinické pozorovania nekonzistentné, opätovné testovanie použitím inej metódy môže pomôcť pri určení platnosti výsledku.

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky eltrombopagu na iné lieky

Inhibítory HMG CoA reductázy

Podávanie 75 mg eltrombopagu raz denne počas 5 dní spolu s jednorazovou 10 mg dávkou rosuvastínu, substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospelým jedincom zvýšilo hodnotu C_{max} rosuvastínu v plazme o 103 % (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90 % IS: 42 %, 69 %). Interakcie sa očakávajú aj pri iných inhibítoroch HMG-CoA reductázy vrátane atorvastínu, fluvastínu, lovastínu, pravastínu a simvastínu. Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a statínov sa odporúča znížená dávka statínov a podrobné sledovanie ich nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Súčasné podávanie eltrombopagu a substrátov OATP1B1 (napr. metotrexát) a BCRP (napr. topotekán a metotrexát) sa má vykonávať so zvýšenou opatrnosťou (pozri časť 5.2).

Substráty cytochrómu P450

V štúdiách ľudských pečňových mikrozómov eltrombopag (v dávke do 100 μ mol/l) nepreukázal žiadnu *in vitro* inhibíciu enzýmov 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 a 4A9/11 cytochrómu CYP450 a bol inhibítorom CYP2C8 a CYP2C9 podľa meraní pomocou paklitaxelu a diklofenaku ako skúšobných substrátov. Podávanie 75 mg eltrombopagu 24 zdravým mužom raz denne počas 7 dní neinhibovalo ani neindukovalo v ľudskom organizme metabolizáciu skúšobných substrátov 1A2 (kofeín), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofén) alebo 3A4 (midazolam). Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a substrátov CYP450 sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie (pozri časť 5.2).

Inhibítory HCV proteázy

Úprava dávky nie je potrebná, keď sa eltrombopag podáva súbežne buď s telaprevirom, alebo boceprevirom. Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s telaprevirom v dávke 750 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo plazmatickú expozíciu telapreviru.

Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s boceprevirom v dávke 800 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ bocepreviru v plazme, ale zvýšilo jeho C_{max} o 20 % a znížilo jeho C_{min} o 32 %. Klinický význam zníženia C_{min} sa nestanovil, odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie klinického stavu a laboratórnych parametrov kvôli supresii HCV.

Účinky iných liekov na eltrombopag

Cyklosporín

Pokles expozície eltrombopagu sa pozoroval pri súbežnom podávaní s 200 mg a 600 mg cyklosporínu (inhibítor BCRP). Súbežné podávanie 200 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 25 % a $AUC_{0-\infty}$ o 18 %. Súbežné podávanie 600 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 39 % a $AUC_{0-\infty}$ o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta (pozri časť 4.2). Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku eltrombopagu môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Polyvalentné katióny (chelácia)

Medzi eltrombopagom a polyvalentnými katiónmi, akými sú železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, dochádza k chelácii. Podanie jednorazovej 75 mg dávky eltrombopagu s antacidom obsahujúcim polyvalentné katióny (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu horečnatého) znížilo hodnotu $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 70 % (90 % IS: 64 %, 76 %) a C_{max} o 70 % (90 % IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag sa má užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacidá, mliečne produkty alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné katióny, aby nedošlo k významnému zníženiu absorpcie eltrombopagu v dôsledku chelácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Súbežné podanie eltrombopagu s lopinavirom/ritonavikom môže spôsobiť zníženie koncentrácie eltrombopagu. Štúdia so 40 zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že súbežné podanie jednorazovej 100 mg dávky eltrombopagu s opakovanou dávkou lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne malo za následok zníženie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 17 % (90 % IS: 6,6 %, 26,6 %). Preto sa má pri súbežnom podávaní eltrombopagu s lopinavirom/ritonavikom postupovať obozretne. Po začatí alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavikom sa má pozorne monitorovať počet krvných doštičiek, aby sa zaistila medicínsky náležitá úprava dávky eltrombopagu.

Inhibítory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Eltrombopag sa metabolizuje viacerými cestami zahŕňajúcimi CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 a UGT1A3 (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú jeden enzým, pravdepodobne významne neovplyvňujú plazmatické koncentrácie eltrombopagu, zatiaľ čo lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy, majú potenciál zvyšovať (napr. fluvoxamín) alebo znižovať (napr. rifampicín) koncentrácie eltrombopagu.

Inhibítory HCV proteázy

Výsledky farmakokinetickej (FK) štúdie liekových interakcií ukazujú, že súbežné podávanie opakovaných dávok bocepreviru 800 mg každých 8 hodín alebo telapreviru 750 mg každých 8 hodín s jednorazovou dávkou eltrombopagu 200 mg nezmenilo plazmatickú expozíciu eltrombopagu v klinicky významnej miere.

Lieky používané pri liečbe ITP

Lieky, ktoré sa spolu v kombinácii s eltrombopagom používali v klinických štúdiách v liečbe ITP boli kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, intravenózne imunoglobín (IVIG) a anti-D imunoglobín. Pri kombinovaní eltrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP je potrebné sledovať počet krvných doštičiek, aby sa predišlo presiahnutiu ich odporúčaného rozsahu (pozri časť 4.2).

Interakcia s jedlom

Podanie eltrombopagu vo forme tablety alebo prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika (napr. jedlo, ktoré zahŕňa mliečne produkty) významne znížilo hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme. Na druhej strane, podanie eltrombopagu 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po jedle s vysokým obsahom vápnika alebo s jedlom s nízkym obsahom vápnika [< 50 mg vápnika] nezmenilo expozíciu eltrombopagu v plazme v klinicky významnej miere (pozri časť 4.2).

Podanie jednorazovej 50 mg dávky eltrombopagu vo forme tablety so štandardnými vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tuku, ktoré zahŕňali mliečne produkty, znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 59 % a priemerné C_{max} o 65 %.

Podanie jednorazovej 25 mg dávky eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika a stredne vysokým obsahom tuku a kalórií znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 75 % a priemerné C_{max} o 79 %. Tento pokles expozície sa zmenšil, keď sa jednorazová 25 mg dávka eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu podala 2 hodiny pred jedlom s vysokým obsahom vápnika (priemerné $AUC_{0-\infty}$ sa znížilo o 20 % a priemerné C_{max} o 14 %).

Potraviny s nízkym obsahom vápnika (< 50 mg vápnika), vrátane ovocia, chudej šunky, hovädzieho mäsa a neobohatenej ovocnej šťavy (bez pridaného vápnika, horčička alebo železa), neobohateného sójového mlieka a neobohatených obilnín, nemali významný vplyv na expozíciu eltrombopagu v plazme, a to bez ohľadu na obsah kalórií a tuku (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití eltrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Revolade sa neodporúča užívať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Revolade sa neodporúča u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eltrombopag/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali, že sa eltrombopag pravdepodobne vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3); preto nie je možné vylúčiť riziko vznikajúce pre dojča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu s Revolade sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s expozíciami dosahovanými u ľudí. Riziko pre ľudí však nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eltrombopag má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na eltrombopag, vrátane závratov a nedostatočnej pozornosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Imunitná trombocytopenia u dospelých a pediatrických pacientov

Bezpečnosť Revolade sa stanovila u dospelých pacientov (N=763) súhrnne z dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, v ktorých dostávalo 403 pacientov Revolade a 179 placebo, ako aj z údajov z ukončených otvorených štúdií (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali skúšaný liek až 8 rokov (v EXTEND). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali nevoľnosť, hnačku, zvýšenú alanínaminotransferázu a bolesť chrbta.

Bezpečnosť Revolade u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) s predtým liečenou ITP sa preukázala v dvoch štúdiách (N=171) (pozri časť 5.1). Štúdia PETIT2 (TRA115450) sa skladala z dvoch častí, bola dvojito zaslepená a otvorená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali Revolade (n=63) alebo placebo (n=29) až do 13 týždňov v randomizovanom období štúdie. Štúdia PETIT (TRA108062) sa skladala z troch častí s časovo rozloženými kohortami, bola otvorená a dvojito zaslepená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali Revolade (n=44) alebo placebo (n=21) až do 7 týždňov. Profil nežiaducich reakcií bol porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých, vyskytli sa aj niektoré ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sú v tabuľke nižšie označené znakom ♦. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 roku a starších ($\geq 3\%$ a viac ako placebo) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, kašeľ, pyrexia, bolesť brucha, orofaryngeálna bolesť, bolesť zubov a výtok z nosa.

Trombocytopenia s infekciou HCV u dospelých pacientov

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liečených eltrombopagom) a ENABLE 2 (TPL108390 n=805) boli randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie na stanovenie účinnosti a bezpečnosti Revolade u pacientov s trombocytopeniou s infekciou HCV, ktorí boli inak vhodní na začatie antivírusovej liečby. V štúdiách pri HCV pozostávala populácia pre stanovenie bezpečnosti zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepený skúšaný liek počas 2. časti ENABLE 1 (podávanie Revolade n=450, podávanie placebo n=232) a ENABLE 2 (podávanie Revolade n=506, podávanie placebo n=252). Pacienti sú analyzovaní podľa liečby, ktorú dostali (celková dvojito zaslepená populácia pre bezpečnosť, Revolade n=955 a placebo n=484). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: bolesť hlavy, anémia, znížená chuť do jedla, kašeľ, nevoľnosť, hnačka, hyperbilirubinémia, alopecia, pruritus, myalgia, pyrexia, únava, chrípka podobné ochorenia, asténia, triaška a edém.

Ťažká aplastická anémia u dospelých pacientov

Bezpečnosť Revolade pri ťažkej aplastickej anémii sa hodnotila v otvorenej štúdií s jedným ramenom (N=43), v ktorej bolo 11 pacientov (26 %) liečených >6 mesiacov a 7 pacientov (16 %) > 1 rok (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov zahŕňali bolesť hlavy, závraty, kašeľ, orofaryngeálna bolesť, rinorea, nauzea, hnačka, bolesť brucha, zvýšené aminotransferázy, bolesť kĺbov, bolesť končatín, spazmus svalov, únava a pyrexia.

Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v štúdiách s dospelými pacientmi s ITP (N=763), v štúdiách s pediatrickými pacientmi s ITP (N=171), v štúdiách s pacientmi s HCV (N=1 520), v štúdiách s pacientmi s SAA (N=43) a z hlásení po uvedení na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek sa zakladá na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Štúdie s pacientmi s ITP

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída*, infekcia horných dýchacích ciest*
	Časté	Faryngitída, chrípka, orálny herpes, pneumónia, sinusitída, tonzilitída, infekcia dýchacích ciest, gingivitída
	Menej časté	Kožná infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Rektosigmoidálny karcinóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, eozinofília, leukocytóza, trombocytopénia, znížený hemoglobín, znížený počet bielych krviniek
	Menej časté	Anizocytóza, hemolytická anémia, myelocytóza, zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov, prítomnosť myelocytov, zvýšený počet trombocytov, zvýšený hemoglobín
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie kyseliny močovej v krvi
	Menej časté	Anorexia, dna, hypokalcémia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy spánku, depresia
	Menej časté	Apatia, zmeny nálady, plačlivosť
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézia, hypestézia, somnolencia, migréna
	Menej časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dyzestézia, hemiparéza, migréna s aurou, periférna neuropatia, periférna zmyslová neuropatia, poruchy reči, toxická neuropatia, vaskulárna bolesť hlavy
Poruchy oka	Časté	Suché oko, neostré videnie, bolesť oka, zníženie zrakovej ostrosti
	Menej časté	Lentikulárne opacity, astigmatizmus, kortikálna katarakta, zvýšené slzenie, retinálna hemorágia, retinálna pigmentová epiteliopatia, poruchy zraku, abnormálne testy vizuálnej ostrosti, blefaritída, suchá keratokonjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolesť ucha, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Tachykardia, akútny infarkt myokardu, kardiovaskulárne poruchy, cyanóza, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Poruchy ciev	Časté	Hlboká žilová trombóza, hematóm, návaly tepla
	Menej časté	Embolizmus, povrchová tromboflebitída, pocit tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ*
	Časté	Bolesť v orofaryngálnej oblasti*, rinorea*
	Menej časté	Pľúcna embólia, infarkt pľúc, nepríjemný pocit v nose, eflorescencie v orofaryngálnej oblasti, ochorenia prínosových dutín, syndróm spánkového apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vredy v ústach, bolesť zubov*, vracanie, bolesť brucha*, krvácanie z ústnej dutiny, plynatosť * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Sucho v ústach, glosodýnia, abdominálna citlivosť, zmena farby stolice, otrava jedlom, častá stolica, hemateméza, nepríjemný pocit v ústnej dutine

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy [†]
	Časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy [†] , hyperbilirubinémia, abnormálna funkcia pečene
	Menej časté	Cholestáza, hepatálna lézia, hepatitída, liekom indukované poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Exantém, alopecia, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Menej časté	Urtikária, dermatóza, studený pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentácie, zmena sfarbenia kože, kožná exfoliácia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť chrbta
	Časté	Myalgia, spazmus svalov, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria, zvýšenie kreatinínu v krvi, trombotická mikroangiopatia spojená so zlyhaním obličiek [‡]
	Menej časté	Zlyhanie obličiek, leukocytúria, lupusová nefritída, noktúria, zvýšenie urey v krvi, zvýšený pomer bielkovina/kreatinín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Pyrexia*, bolesť na hrudi, asténia * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Pocit tepla, krvácanie v mieste vpichu do cievy, pocit nervozity, zápal rany, celková nevoľnosť, pocit cudzieho telesa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi
	Menej časté	Zvýšenie albumínu v krvi, zvýšenie celkových bielkovín, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie pH moču
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Spálenie slnkom

♦ Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách (vek 1 až 17 rokov).

† Zvýšenia alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy sa môžu vyskytnúť súčasne, hoci s nižšou frekvenciou.

‡ Skupinové označenie s preferovanými názvami akútne poškodenie obličiek a zlyhanie obličiek.

Štúdie s pacientmi s HCV (v kombinácii s antivírusovou liečbou interferónom a ribavirínom)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, chrípka, orálny herpes
	Menej časté	Gastroenteritída, faryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Zhubný nádor pečene
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
	Časté	Lymfopénia
	Menej časté	Hemolytická anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Hyperglykémia, nezvyčajný úbytok telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	Časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku
	Menej časté	Stav zmätenosti, agitovanosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat, porucha pozornosti, dysgeúzia, hepatálna encefalopatia, letargia, porucha pamäti, parestézia
Poruchy oka	Časté	Katarakta, sietnicové výpotky, suché oko, očný ikterus, sietnicové krvácanie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Dyspnoe, bolesť v orofaryngálnej oblasti, dyspnoe pri námahe, produktívny kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vracanie, ascites, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, sucho v ústach, zápcha, abdominálna distenzia, bolesť zubov, stomatitída, gastroezofágová refluxná choroba, hemoroidy, nepríjemný pocit v bruchu, ezofágové varixy
	Menej časté	Krvácanie z ezofágových varixov, gastritída, aftózna stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia, žltacka, liekom indukované poškodenie pečene
	Menej časté	Trombóza portálnej vény, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Exantém, suchosť kože, ekzém, pruritický exantém, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecia
	Menej časté	Kožná lézia, zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia
	Časté	Artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia spojená s akútnym zlyhaním obličiek [†] , dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke, asténia, zimnica
	Časté	Podráždenosť, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste vpichu, nekardiálna bolesť na hrudníku, edém, periférny edém
	Menej časté	Pruritus v mieste vpichu, exantém v mieste vpichu, neoríjenný pocit v hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi, znížená telesná hmotnosť, znížený počet bielych krviniek, zníženie hemoglobínu, znížený počet neutrofilov, zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšenie glukózy v krvi, zníženie albumínu v krvi
	Menej časté	Predĺžený interval QT na elektrokardiograme

† Skupinové označenie s preferovanými názvami oligúria, zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek

Štúdie s pacientmi s SAA

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Neutropénia, infarkt sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Pretiaženie železom, znížená chuť do jedenia, hypoglykémia, zvýšená chuť do jedenia
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť, depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat
	Časté	Synkopa
Poruchy oka	Časté	Suché oko, katarakta, očný ikterus, neostré videnie, zhoršenie videnia, opacity v sklovci
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea
	Časté	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nauzea, krvácanie ďasien, bolesť brucha
	Časté	Tvorba pľuzgierov na sliznici úst, bolesť v ústach, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, zápcha, abdominálna distenzia, dysfágia, zmena farby stolice, opuch jazyka, poruchy gastrointestinálnej motility, plynatosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie aminotransferáz
	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi (hyperbilirubinémia), žltáčka
	Neznáme	Liekmi indukované poškodenie pečene* * Prípady liekmi indukovaného poškodenia pečene sa zaznamenali u pacientov s ITP a HCV.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Petechie, exantém, pruritus, urtikária, kožné lézie, makulárny výsev
	Neznáme	Zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov, bolesť v končatine, svalové spazmy
	Časté	Bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Chromatúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, pyrexia, zimnica
	Časté	Asténia, periférny edém, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombotické/tromboembolické príhody (TEEs)

V rámci 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických štúdií u dospelých pacientov s ITP užívajúcich eltrombopag (n=446) sa u 17 pacientov vyskytlo 19 TEEs, ktoré zahŕňali (v poradí podľa klesajúceho výskytu) hlbokú žilovú trombózu (n=6), pľúcnu embóliu (n=6), akútny infarkt myokardu (n=2), mozgový infarkt (n=2), embóliu (n=1) (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovanej štúdií (n=288, Populácia pre analýzu bezpečnosti), po 2 týždňoch liečby, počas prípravy na invazívny zákrok, sa u 6 zo 143 (4 %) dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom vyskytlo 7 TEEs v portálnom žilovom systéme a u 2 zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli 3 TEEs. U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytla TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla TEE, s výnimkou TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l, sa nezistili žiadne špecifické rizikové faktory (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV (n=1 439) sa TEEs vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe) (pozri časť 4.4). Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi.

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV bola dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) hlásená častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických štúdiách eltrombopagu pri chronickej ITP sa pozorovali zvýšenia ALT, AST a bilirubínu v sére (pozri časť 4.4).

Tieto nálezy boli väčšinou málo závažné (1.-2. stupeň), reverzibilné a nesprevádzali ich klinicky významné príznaky, ktoré by indikovali poruchu funkcie pečene. V rámci 3 placebom kontrolovaných štúdií s dospelými pacientmi s chronickou ITP bola pri pečevných testoch u 1 pacienta z placebovej skupiny a u 1 pacienta zo skupiny liečenej eltrombopagom zaznamenaná abnormalita pečene 4. stupňa. V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi (vo veku 1 až 17 rokov) s chronickou ITP boli hodnoty ALT ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 4,7 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 0 % pacientov v skupine placebo.

V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s pacientmi s HCV boli hodnoty ALT alebo AST ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 34 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 38 % pacientov v skupine placeba. U väčšiny pacientov, ktorí dostávajú eltrombopag v kombinácii s liečbou peginterferónom/ribavirínom, vznikne nepriama hyperbilirubinémia. Hodnota celkového bilirubínu $\geq 1,5$ -násobok ULN bola celkovo hlásená u 76 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 50 % pacientov v skupine placeba.

V štúdií monoterapie fázy II s jedným ramenom pri rezistentnej SAA boli hlásené ALT alebo AST >3 -násobok ULN súčasne s celkovým (nepriamym) bilirubínom $>1,5$ -násobok ULN u 5 % pacientov. Celkový bilirubín $>1,5$ -násobok ULN sa vyskytol u 14 % pacientov.

Trombocytopenia nasledujúca po ukončení liečby

V 3 kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na ITP boli po ukončení liečby zaznamenané prechodné zníženia počtu krvných doštičiek na hladiny nižšie v porovnaní so začiatocnými u 8 % pacientov liečených eltrombopagom a u 8 % pacientov v placebovej skupine (pozri časť 4.4).

Zvýšený retikulín v kostnej dreni

Počas klinického programu nebol u pacientov získaný žiadny dôkaz o klinicky významných abnormalitách kostnej drene alebo o klinických nálezoch, ktoré by mohli spôsobiť dysfunkciu kostnej drene. U malého počtu pacientov s ITP došlo k ukončeniu liečby eltrombopagom kvôli nálezu retikulínu v kostnej dreni (pozri časť 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu pri rezistentnej SAA so začiatocnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) (ELT112523) sa výskyt nových cytogenetických abnormalít pozoroval u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Medián času účasti v štúdií do cytogenetickej abnormality bol 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

Hematologické malignity

V otvorenej štúdií s jedným ramenom u pacientov s SAA bol po liečbe eltrombopagom 3 (7 %) pacientom diagnostikovaný MDS, v dvoch prebiehajúcich štúdiách (ELT116826 a ELT116643), bol 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacientov diagnostikovaný MDS alebo AML v každej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže nadmerne zvýšiť počet krvných doštičiek a viesť k trombotickým/tromboembolickým ťažkostiam. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné zvážiť perorálne podanie prípravku obsahujúceho kation kovu, napríklad preparáty vápnika, hliníka alebo horčíka, aby došlo k chelácii eltrombopagu, a tak k obmedzeniu vstrebávania. Je dôležité podrobne sledovať počet krvných doštičiek. Liečba eltrombopagom sa musí obnoviť v súlade s odporúčaniami ohľadne dávkovania a podávania (pozri časť 4.2).

V rámci klinických štúdií bolo zaznamenané jedno predávkovanie, kedy pacient užil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežiaduce reakcie zahŕňali mierne vyrážky, prechodnú bradykardiu, zvýšenie ALT a AST a únavu. Hladiny pečenej enzýmov nameraných v čase medzi 2. a 18. dňom po užití vyvrcholili na 1,6-násobok normálnej sérovej hladiny (ULN) pri AST a 3,9-násobok ULN pri ALT a celkový bilirubín na 2,4-násobok ULN. Počet krvných doštičiek bol 672 000/ μ l v 18. deň po užití a maximálny počet krvných doštičiek bol 929 000/ μ l. Všetky prípady boli vyriešené dodatočne bez následnej liečby.

Pretože eltrombopag nie je dostatočne vylučovaný obličkami a veľmi pevne sa viaže na proteíny v plazme, hemodialýza sa nepokladá za účinnú metódu na zlepšenia vylučovania eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká. ATC kód: B02BX 05.

Mechanizmus účinku

TPO (trombopoetín) je hlavný cytokín podieľajúci sa na regulácii megakaryopoézy a na tvorbe krvných doštičiek a tiež endogénny ligand receptora pre trombopoetín (TPO-R). Eltrombopag sa viaže na transmembránovú doménu ľudského TPO-R a aktivuje signálne kaskády podobné, nie však identické s tými u endogénneho trombopoetínu (TPO), pričom vedie k proliferácii a diferenciacii z progenitorových buniek kostnej drene.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie zamerané na imunitnú (primárnu) trombocytopéniu (ITP)

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie RAISE (TRA102537) a TRA100773B fázy III a dve otvorené („open-label“) štúdie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) vyhodnotili bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u dospelých pacientov s už liečenou ITP. Celkovo bol eltrombopag podávaný 277 pacientom s ITP počas minimálne 6 mesiacov a 202 pacientom počas minimálne 1 roka. V štúdiu TAPER (CETB115J2411) fázy II s jedným ramenom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu a schopnosť udržať odpoveď po prerušení liečby u 105 dospelých pacientov s ITP u ktorých došlo k relapsu alebo nereagovali na liečbu kortikoidmi v prvej línii.

Dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie

RAISE:

Randomizovaných bolo 197 pacientov s ITP v pomere 2:1, eltrombopag (n=135) ku placebo (n=62) a randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacient podstúpil splenektómiu, podľa liekov užívaných na ITP na začiatku štúdie a podľa počtu krvných doštičiek na začiatku štúdie. Dávka eltrombopagu bola upravovaná počas 6 mesiacov liečby na základe individuálnych počtov krvných doštičiek. U všetkých pacientov bola počiatočná dávka eltrombopagu 50 mg. Po 29. dni až do konca liečby bolo 15 až 28 % pacientov liečených ≤ 25 mg dávkou eltrombopagu a 29 až 53 % pacientov bola liečených 75 mg dávkou.

Pacientom bolo navyše umožnené zníženie užívania sprievodnej ITP liečby a bola im k dispozícii záchranná liečba podľa miestnych štandardov starostlivosti. Viac ako polovica všetkých pacientov v každej liečenej skupine podstúpila ≥ 3 predchádzajúce liečby ITP a 36 % pacientov pred liečbou podstúpilo splenektómiu.

Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 16 000/ μ l v oboch liečených skupinách a v skupine liečenej eltrombopagom pretrvali počty počínajúc 15. dňom liečby nad 50 000/ μ l pri všetkých návštevách; na rozdiel od placebovej skupiny, kde pretrvali počas celej štúdie priemerné počty krvných doštičiek < 30 000/ μ l.

Odpoveď v počte krvných doštičiek od 50 000-400 000/ μ l počas 6 mesiacov liečby, bez potreby záchranej liečby sa dosiahla u signifikantne vyššieho počtu eltrombopagom liečených pacientov, $p < 0,001$. Päťdesiatštyri percent pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a 13 % pacientov v placebovej skupine dosiahlo takúto odpoveď po 6 týždňoch liečby. Podobná odpoveď počtu krvných doštičiek pretrvala počas celej štúdie, s 52 % a 16 % pacientov odpovedajúcimi na konci 6-mesačnej liečby.

Tabuľka 4 Výsledky sekundárnych cieľov účinnosti z RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Hlavné sekundárne ciele		
Celkový počet týždňov, počas ktorých boli počty krvných doštičiek ≥ 50 000-400 000/ μ l, Priemer (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s ≥ 75 % výsledkov v cieľovom rozsahu (50 000 až 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	$< 0,001$	
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,012	
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (2.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,002	
Pacienti vyžadujúci záchrannú liečbu, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,001	
Pacienti podstupujúci liečbu ITP na začiatku (n)	63	31
Pacienti, ktorí sa pokúsili zredukovať/ukončiť počiatočnú liečbu, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,016	

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

b Z celkového počtu 63 pacientov sa u 21 pacientov (33 %) liečených eltrombopagom, ktorí dostávali lieky na ITP pri vstupe do štúdie, všetky lieky na ITP natrvalo vysadili.

Na začiatku sa zaznamenalo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) u viac ako 70 % pacientov s ITP z každej liečebnej skupiny a u viac ako 20 % sa zaznamenalo klinicky závažné krvácanie (2. - 4. stupňa WHO/SZO). Percento pacientov užívajúcich eltrombopag s krvácaním (1.-4. stupňa WHO/SZO) a klinicky závažným krvácaním (2.-4. stupňa) sa znížilo o približne 50 % v porovnaní so stavom na začiatku liečby už po 15. dni a pretrvalo až do konca 6-mesačnej liečby.

TRA100773B:

Primárnym cieľom účinnosti bolo percento respondentov, definovaných ako pacienti s ITP, u ktorých stúpol počet krvných doštičiek z $<30\,000/\mu\text{l}$ na $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ v 43. deň; pacienti, ktorí štúdiu predčasne ukončili vzhľadom na počet krvných doštičiek $>200\,000/\mu\text{l}$ boli považovaní za respondentov, tí ktorí prerušili liečbu pre akýkoľvek iný dôvod neboli považovaní za respondentov bez ohľadu na počet krvných doštičiek. Celkovo 114 pacientov s už liečenou ITP bolo randomizovaných v pomere 2:1, eltrombopag (n=76) k placebo (n=38).

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti z TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Hlavné primárne ciele		
Pacienti vhodní na analýzu účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtom krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po maximálne 42 dňoch dávkovania (v porovnaní s pôvodným počtom $<30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> hodnota ^a	<0,001	
Hlavné sekundárne ciele		
Pacienti, u ktorých sa hodnotil výskyt krvácania deň 43, n	51	30
Krvácanie (1.-4. stupeň WHO/SZO) n (%)	20 (39)	18(60)
<i>p</i> hodnota ^a	0,029	

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

V oboch štúdiách - RAISE a TRA100773B bola odpoveď na liečbu eltrombopagom v porovnaní s placebom podobná bez ohľadu na užívanie liekov na ITP, status splenektómie a počet krvných doštičiek ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $>15\,000/\mu\text{l}$) na začiatku pri randomizácii.

V štúdiách RAISE a TRA100773B v podskupine pacientov s ITP s počtom krvných doštičiek na začiatku liečby $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, priemerné hodnoty počtu krvných doštičiek nedosiahli cieľovú úroveň ($>50\,000/\mu\text{l}$), hoci v oboch štúdiách 43 % týchto pacientov liečených eltrombopagom odpovedalo po 6 týždňoch liečby. Okrem toho v štúdiu RAISE 42 % pacientov s počtom krvných doštičiek $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na začiatku liečby liečených eltrombopagom odpovedalo na konci 6-mesačného obdobia liečby. Štyridsiatimdvom až 60 % eltrombopagom liečených pacientov v štúdiu RAISE bolo podávaných 75 mg od 29. dňa až do konca liečby.

Otvorené nekontrolované štúdie

REPEAT (TRA108057):

Táto otvorená („open-label“) štúdia opakovanej dávky (3 cykly po 6 týždňov liečby, nasledované 4 týždňami bez liečby) ukázala, že epizodické užívanie eltrombopagu v niekoľkých líniách liečby nespôsobilo žiadnu stratu odpovede na túto liečbu.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag bol podávaný 302 pacientom s ITP v rámci tejto otvorenej („open-label“) rozšírenej štúdie, 218 pacientov podstúpilo ročnú liečbu, 180 podstúpilo dvojročnú liečbu, 107 pacientov bolo liečených 3 roky, 75 pacientov bolo liečených 4 roky, 34 pacientov bolo liečených 5 rokov a 18 pacientov bolo liečených 6 rokov. Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 19 000/ μ l pred prvým užitím eltrombopagu. Priemerné počty krvných doštičiek po 1, 2, 3, 4, 5, 6, a 7 rokoch pokračovania v štúdiu boli 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l a 76 000/ μ l, v tomto poradí.

TAPER (CETB115J2411):

Toto bola štúdia fázy II s jedným ramenom vrátane pacientov s ITP liečených eltrombopagom po zlyhaní liečby kortikoidmi v prvej línii, bez ohľadu na čas stanovenia diagnózy. Celkovo 105 pacientov bolo zaradených do štúdie a začalo liečbu eltrombopagom v dávke 50 mg raz denne (25 mg raz denne pre pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu). Dávka eltrombopagu sa počas liečebného obdobia upravovala na základe individuálneho počtu krvných doštičiek s cieľom dosiahnuť počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l.

Zo 105 pacientov ktorí boli zaradení do štúdie a ktorí dostali aspoň jednu dávku eltrombopagu ukončilo liečbu 69 pacientov (65,7%) a 36 pacientov (34,3%) predčasne ukončilo liečbu.

Analýza trvalej odpovede po liečbe

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca. Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l a udržali si počet krvných doštičiek okolo 100 000/ μ l počas 2 mesiacov (žiadene počet pod 70 000/ μ l) boli vhodní na postupné vysadzovanie eltrombopagu a ukončenie liečby. Za dosiahnutie získania trvalej odpovede po liečbe sa považuje schopnosť pacienta udržať počet krvných doštičiek \geq 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby a to počas obdobia postupného vysadzovania a po ukončení liečby do 12. mesiaca.

Trvanie znižovania dávky bolo individuálne v závislosti od počiatocnej dávky a odpovede pacienta. Na základe schémy znižovania dávky sa odporúčalo znižovanie dávky o 25 mg každé 2 týždne pokiaľ bol počet krvných doštičiek stabilný. Po znížení dennej dávky na 25 mg počas 2 týždňov sa dávka 25 mg podávala len každý druhý deň počas 2 týždňov až do ukončenia liečby. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa znižovanie dávky vykonávalo v menších zníženiach a to 12,5 mg každý druhý týždeň. Ak sa vyskytol relaps (definovaný ako počet krvných doštičiek $<$ 30 000/ μ l), ponúkol sa pacientom nový cyklus liečby eltrombopagom v príslušnej počiatocnej dávke.

Osemdesiatdeväť pacientov (84,8%) dosiahlo úplnú odpoveď (počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l) (krok 1, tabuľka 6) a 65 pacientov (61,9%) si udržalo úplnú odpoveď najmenej 2 mesiace, pričom počet krvných doštičiek neklesol pod 70 000/ μ l (krok 2, tabuľka 6). U štyridsaťštyri pacientov (41,9%) bolo možné postupne vysadiť eltrombopag až do prerušenia liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek \geq 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 3, tabuľka 6).

Štúdia dosiahla primárny cieľ tým, že sa preukázalo, že eltrombopag dokázal navodiť trvalú odpoveď po prerušení liečby do 12. mesiaca u 32 zo 105 zaradených pacientov (30,5%; $p < 0,0001$; 95% IS: 21,9; 40,2) bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 4, tabuľka 6). Do 24. mesiaca, 20 zo 105 zaradených pacientov (19,0%; 95% IS: 12,0; 27,9) udržalo trvalú odpoveď po liečbe bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 5, tabuľka 6)..

Priemerná dĺžka trvalej odpovede po prerušení liečby do 12. mesiaca bola 33,3 týždňov (min-max: 4-51) a medián trvania trvalej odpovede po prerušení liečby do 24. mesiaca bola 88,6 týždňov (min-max: 57-107).

Po postupnom vysadení a prerušení liečby eltrombopagom došlo u 12 pacientov k strate odpovede, 8 z nich znovu obnovilo liečbu eltrombopagom a u 7 došlo k obnoveniu odpovede.

Počas 2-ročného sledovania sa u 6 zo 105 pacientov (5,7%) vyskytli tromboembolické príhody, z ktorých sa u 3 pacientov (2,9%) vyskytla hlboká žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla povrchová žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla trombóza kavernózneho sínusu, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla cerebróvaskulárna príhoda a u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla pľúcna embólia. U 4 pacientov zo 6 sa vyskytli tromboembolické príhody 3. a vyššieho stupňa, ktoré boli hlásené a u 4 pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda, ktorá bola hlásená ako závažná. Neboli hlásené žiadne smrteľné príhody.

Zo 105 pacientov sa u dvadsiatich (19,0%) vyskytli počas liečby pred začatím postupného vysadenia mierne až závažné udalosti krvácania. U piatich zo 65 pacientov (7,7%) ktorí začali s postupným vysadením, sa vyskytli mierne až mierne závažné udalosti krvácania počas znižovania dávky. Počas znižovania dávky sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U dvoch zo 44 pacientov (4,5%), ktorí postupne vysadili a prerušili liečbu eltrombopagom, sa po prerušení liečby do 12. mesiaca vyskytli mierne až stredne závažné udalosti krvácania. Počas tohto obdobia sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U žiadneho z pacientov, ktorí ukončili liečbu eltrombopagom a vstúpili do druhého roka sledovania sa nevyskytla udalosť krvácania počas druhého roka. Počas dvojročného sledovania boli hlásené dve fatálne udalosti intrakraniálneho krvácania. Obe udalosti sa vyskytli počas liečby a nie počas postupného vysadzovania. Tieto udalosti sa nepovažovali za súvisiace s liečbou v rámci štúdie.

Analýza celkovej bezpečnosti je v súlade s údajmi, ktoré boli hlásené predtým a hodnotenie prínosu a rizika ostalo nezmenené pri použití eltrombopagu u pacientov s ITP.

Tabuľka 6 Percento pacientov s trvalou odpoveďou po ukončení liečby po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch (kompletný analyzovaný súbor) v TAPER

	Všetci pacienti N=105		Testovanie hypotéz	
	n (%)	95% IS	p-hodnota	Zamietnutie H0
Krok 1: Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti ktorí udržali stabilný počet krvných doštičiek počas 2 mesiacov po dosiahnutí $100\ 000/\mu\text{l}$ (žiadnen počet pod $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti u ktorých bolo možné postupne vysadiť liečbu eltrombopagom po prerušení liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Áno
Krok 5: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. a do 24. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Celkový počet pacientov v liečebnej skupine. Toto je menovateľ percentuálneho (%) výpočtu.

n: Počet pacientov v zodpovedajúcej kategórii.

95% IS pre rozdelenie frekvencií bolo vypočítané pomocou Clopper-Pearsonovej metódy. Clopper-Pearsonovej metóda bola použitá na testovanie či percento responderov bolo $>15\%$. IS a p-hodnoty boli hlásené.

* Označuje štatistickú významnosť (jednostrannú) na 0.05 stupňa.

Výsledky odpovedí na základe analýz liečby podľa času od stanovenia diagnózy ITP

U n=105 pacientov sa vykonala ad-hoc analýza podľa času stanovenia diagnózy ITP s cieľom vyhodnotiť odpoveď na eltrombopag v štyroch rôznych kategóriách podľa času stanovenia diagnózy ITP (novodiagnostikovaná ITP <3 mesiace, perzistentná ITP 3 až <6 mesiacov, perzistentná ITP 6 až ≤12 mesiacov, a chronická ITP >12 mesiacov). 49% pacientov (n=51) malo ITP diagnostikovanú <3 mesiace, 20% (n=21) od 3 do <6 mesiacov, 17% (n=18) od 6 do ≤12 mesiacov a 14% (n=15) viac ako >12 mesiacov.

Do dátumu ukončenia zberu údajov (22.október 2021), dostávali pacienti eltrombopag priemerne (Q1-Q3) v trvaní 6,2 mesiaca (2,3-12,0 mesiaca). Priemerné východiskové hodnoty počtu krvných doštičiek (Q1-Q3) boli 16 000/μl (7 800-28 000/μl).

Odpoveď v počte krvných doštičiek definovaná ako počet krvných doštičiek ≥50 000/μl aspoň raz do 9.týždňa bez potreby záchranej liečby sa dosiahla 84% (95% IS: 71% do 93%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 91% (95% IS: 70% do 99%) a 94% (95% IS: 73% do 100%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), a u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera úplnej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek ≥100 000/μl aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby, bola 75% (95% IS: 60% do 86%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 76% (95% IS: 53% do 92%) a 72% (95% IS: 47% do 90%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera trvalej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek ≥50 000/μl počas najmenej 6 z 8 nasledujúcich hodnotení bez potreby záchranej liečby počas prvých 6 mesiacov štúdie, bola 71% (95% IS: 56% do 83%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 81% (95% IS: 58% do 95%) a 72% (95% IS: 47% do 90.3%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP trvajúcou od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), a 80% (95% IS: 52% do 96%) u pacientov s chronickou ITP.

Pri hodnotení pomocou WHO škály krvácania bol pomer bez krvácania v 4. týždni medzi novodiagnostikovanými pacientmi a pacientmi s perzistentnou ITP v rozmedzí od 88% to 95% v porovnaní s 37% do 57% na začiatku liečby. Pri pacientoch s chronickou ITP to bolo 93% v porovnaní so 73% na začiatku liečby.

Bezpečnosť eltrombopagu bola konzistentná vo všetkých kategóriách ITP a bola v súlade s jeho známym bezpečnostným profilom.

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania porovnávajúce eltrombopag oproti iným liečebným možnostiam (napr. splenektómia). Pred začatím liečby je potrebné zvážiť bezpečnosť eltrombopagu pri dlhodobom užívaní.

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov sa skúmali v dvoch štúdiách.

TRA115450 (PETIT2):

Primárnym koncovým bodom bolo udržanie odpovede, definované ako podiel pacientov dostávajúcich eltrombopag, v porovnaní s placebom, dosiahnutie počtu krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po dobu najmenej 6 z 8 týždňov (v prípade absencie záchranej liečby), medzi 5. až 12. týždňom počas dvojito zaslepeného randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná chronická ITP po dobu aspoň 1 rok a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo neschopní pokračovať inou liečbou ITP zo zdravotných dôvodov a mali počet krvných doštičiek $< 30\,000/\mu\text{l}$. Deväťdesiatdva pacientov bolo randomizovaných do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag (n=63) alebo placebo (n=29). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (40 %), v porovnaní s pacientami s placebom (3 %), dosiahol primárny koncový bod (pomer pravdepodobnosti: 18,0 [95 % IS: 2,3; 140,9] $p < 0,001$), ktorý bol podobný vo všetkých troch vekových skupinách (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Miera pretrvávajúcej odpovede krvných doštičiek podľa vekových skupín u pediatrických pacientov s chronickou ITP

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

Štatisticky menej pacientov s eltrombopagom potrebovalo záchrannú liečbu v priebehu obdobia randomizácie v porovnaní s pacientami s placebom (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p=0,032$).

Na začiatku liečby 71 % pacientov v skupine s eltrombopagom a 69 % v skupine s placebom nehlásilo žiadne krvácanie (1.-4. stupňa WHO). V 12. týždni sa podiel pacientov s eltrombopagom, ktorí nehlásili žiadne krvácanie, znížil na polovicu východiskovej hodnoty (36 %). Pre porovnanie v 12. týždni 55 % pacientov s placebom nehlásilo žiadne krvácanie.

Pacienti mali povolené znížiť alebo prerušiť východiskovú liečbu ITP len počas otvorenej fázy štúdie a 53 % (8/15) pacientov bolo schopných znížiť (n=1) alebo prerušiť (n=7) východiskovú liečbu ITP, hlavne kortikosteroidy, a to bez potreby záchranej liečby.

TRA108062 (PETIT):

Primárnym koncovým bodom bol podiel pacientov dosahujúcich počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz medzi 1. a 6. týždňom randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná ITP po dobu aspoň 6 mesiacov a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP s počtom krvných doštičiek $< 30\,000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Počas obdobia randomizácie v štúdiu boli pacienti randomizovaní do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag ($n=45$) alebo placebo ($n=22$). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (62 %) v porovnaní s pacientami s placebom (32 %) dosiahol primárny koncový bod (pomer pravdepodobnosti: 4,3 [95 % IS: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

V štúdiu PETIT 2 sa pretrvanie odpovede u 50 % pacientov, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu, pozorovalo počas 20 z 24 týždňov, v štúdiu PETIT počas 15 z 24 týždňov.

Štúdie zamerané na trombocytopéniu súvisiacu s chronickou hepatitídou C

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu v liečbe trombocytopéni u pacientov s infekciou HCV boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V štúdiu ENABLE 1 sa na antivírusovú liečbu použil peginterferón alfa-2a plus ribavirín a v štúdiu ENABLE 2 sa použil peginterferón alfa-2b plus ribavirín. Pacienti nedostávali priamo pôsobiace antivirotiká. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s počtom krvných doštičiek $< 75\,000/\mu\text{l}$ a boli stratifikovaní podľa počtu krvných doštičiek ($< 50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $< 75\,000/\mu\text{l}$), podľa hladiny HCV RNA ($< 800\,000$ IU/ml a $\geq 800\,000$ IU/ml) pri skríningu a podľa genotypu HCV (genotyp 2/3 a genotyp 1/4/6).

Východiskové charakteristiky ochorenia boli v oboch štúdiách podobné a zodpovedali populácii pacientov s HCV a kompenzovanou cirhózou. Väčšina pacientov mala HCV genotyp 1 (64 %) a preostávajúcu fibrózu/cirhózu. Tridsaťjeden percent pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu HCV, predovšetkým pegylovaným interferénom plus ribavirínom. Medián východiskového počtu krvných doštičiek bol $59\,500/\mu\text{l}$ v oboch liečebných skupinách: 0,8 %, 28 % a 72 % pacientov zaradených do štúdie malo počet krvných doštičiek $< 20\,000/\mu\text{l}$, $< 50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, v uvedenom poradí.

Štúdie pozostávali z dvoch fáz - z fázy pred antivírusovou liečbou a z fázy s antivírusovou liečbou. Vo fáze pred antivírusovou liečbou dostávali pacienti otvorenú liečbu eltrombopagom s cieľom zvýšiť počet krvných doštičiek na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ v štúdiu ENABLE 1 a na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ v štúdiu ENABLE 2. Medián času do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) alebo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bol 2 týždne.

V oboch štúdiách bola primárnym cieľom účinnosti trvalá virologická odpoveď (SVR), definovaná ako percentuálny podiel pacientov s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA po 24 týždňoch od ukončenia plánovaného obdobia liečby.

V oboch štúdiách s pacientmi s HCV sa SVR dosiahla u významne vyššieho podielu pacientov liečených eltrombopagom ($n=201$, 21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($n=65$, 13 %) (pozri tabuľku 8). Zlepšenie podielu pacientov, ktorí dosiahli SVR, bolo konzistentné naprieč všetkými podskupinami v randomizačných vrstvách (východiskový počet krvných doštičiek ($< 50\,000$ vs. $> 50\,000$), vírusová záťaž ($< 800\,000$ IU/ml vs. $\geq 800\,000$ IU/ml) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabuľka 8 Virologická odpoveď u pacientov s HCV v štúdiách ENABLE 1 a ENABLE 2

	Súhrnné údaje		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, ktorí dosiahli cieľový počet krvných doštičiek a začali antivírusovú liečbu ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientov zaradených do fázy s antivírusovou liečbou	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientov, ktorí dosiahli virologickú odpoveď					
Celková SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp HCV RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Hladina albumínu^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD skóre^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2a (180 µg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 200 mg perorálne denne, rozdelených do 2 dávok)
- b Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 400 mg perorálne, rozdelených do 2 dávok)
- c Cieľový počet krvných doštičiek bol ≥90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V štúdiu ENABLE 1 bolo 682 pacientov randomizovaných do fázy s antivírusovou liečbou; ale 2 pacienti odvolali súhlas s účasťou na štúdiu predtým, ako začali dostávať antivírusovú liečbu.
- d *p* hodnota <0,05 pre eltrombopag oproti placebo
- e 64 % pacientov, ktoré sa zúčastnili na ENABLE 1 a ENABLE 2, mali genotyp 1
- f *Post-hoc* analýzy

Ďalšie sekundárne zistenia zo štúdií zahŕňali nasledujúce: k predčasnému ukončeniu antivírusovej liečby došlo u významne menšieho počtu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 60 %, *p* < 0,0001). Zníženie dávky antivirotika nebolo potrebné u väčšieho podielu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 27 %). Liečba eltrombopagom oddialila zníženie dávky peginterferónu a znížila počet znížení dávky peginterferónu.

Ťažká aplastická anémia

Eltrombopag sa skúmal v otvorenej štúdiu v jednom centre, s jedným ramenom so 43 pacientmi s ťažkou aplastickou anémiou s refraktérnou trombocytopéniou po minimálne jednej predchádzajúcej imunosupresívnej liečbe (IST) a ktorí mali počet krvných doštičiek ≤30 000/µl.

U väčšiny pacientov 33 (77 %) sa ochorenie považovalo za „primárne refraktérne ochorenie“, definované ako bez predchádzajúcej adekvátnej odpovede na IST v ktorejkoľvek línii. U zostávajúcich 10 pacientov nebola dostatočná odpoveď krvných doštičiek na predchádzajúce liečby. Všetci 10 dostali minimálne 2 predchádzajúce IST cykly a 50 % dostalo minimálne 3 predchádzajúce IST cykly. Pacienti s diagnózou Fanconioho anémia, infekciou nereagujúcou na vhodnú liečbu, početnosťou PNH klonov v neutrofiloch ≥50 % boli vylúčení z účasti na štúdiu.

Pri vstupe do štúdie bol medián počtu krvných doštičiek $20\,000/\mu\text{l}$, hladiny hemoglobínu $8,4\text{ g/dl}$, ANC (absolútny počet neutrofilov) bol $0,58 \times 10^9/\text{l}$ a absolútného počtu retikulocytov bol $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Osemdesiatšesť percent pacientov bolo závislých od transfúzie červených krviniek a 91 % bolo závislých od transfúzie krvných doštičiek. Väčšina pacientov (84 %) dostala minimálne 2 predchádzajúce imunosupresívne liečby. Traja pacienti mali cytogenetické abnormality pri vstupe do štúdie.

Primárny cieľový ukazovateľ bola hematologická odpoveď vyhodnocovaná po 12 týždňoch liečby eltrombopagom. Hematologická odpoveď bola definovaná ako splnenie jedného alebo viacerých z nasledujúcich kritérií: 1) nárast počtu krvných doštičiek o $20\,000/\mu\text{l}$ nad vstupnú hodnotu alebo stabilný počet krvných doštičiek pri nezávislosti od transfúzie počas minimálne 8 týždňov; 2) zvýšenie hladiny hemoglobínu o $>1,5\text{g/dl}$, alebo pokles o ≥ 4 jednotky transfúzií červených krviniek (RBC) počas 8 po sebe nasledujúcich týždňov; 3) nárast absolútného počtu neutrofilov (ANC) o 100 % alebo nárast ANC $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Miera hematologickej odpovede bola 40 % (17/43 pacientov; 95 % IS 25, 56), väčšinu tvorili jedno-líniové odpovede (13/17, 76 %), 3 dvoj-líniové a 1 troj-líniová odpoveď sa vyskytli v 12. týždni. Liečba eltrombopagom sa ukončila po 16 týždňoch, ak sa nepozorovala hematologická odpoveď alebo ak sa nedosiahla nezávislosť od transfúzií. Pacienti, ktorí reagovali na liečbu, pokračovali v liečbe v predlžovacej fáze štúdie. Celkovo 14 pacientov vstúpilo do predlžovacej fázy štúdie. Deväti z týchto pacientov dosiahli viac-líniovú odpoveď, 4 z týchto 9 zostali na liečbe a 5 postupne vysádzovali liečbu eltrombopagom a udržovali odpoveď (medián ďalšieho sledovania: 20,6 mesiaca, rozpätie: 5,7 až 22,5 mesiaca). Zvyšných 5 pacientov ukončilo liečbu, traja z nich v dôsledku relapsu počas kontroly v 3. mesiaci predĺženia.

Počas liečby eltrombopagom sa 59 % (23/39) stalo nezávislých od transfúzie krvných doštičiek (28 dní bez transfúzie krvných doštičiek) a 27 % (10/37) sa stalo nezávislých od transfúzie RBC (56 dní bez transfúzie RBC). Najdlhšie obdobie bez transfúzie krvných doštičiek u pacientov nereagujúcich na liečbu bolo 27 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie krvných doštičiek u pacientov reagujúcich na liečbu bolo 287 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie RBC u pacientov nereagujúcich na liečbu bolo 29 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie RBC u pacientov reagujúcich na liečbu bolo 266 dní (medián).

Vyššie 50 % pacientov reagujúcich na liečbu, ktorí boli pri vstupe závislí od transfúzie, malo $>80\%$ zníženie počtu transfúzií krvných doštičiek aj RBC oproti vstupu do štúdie.

Predbežné výsledky z podpornej štúdie (štúdia ELT116826), prebiehajúcej, nerandomizovanej, otvorenej štúdie fázy II s jedným ramenom u rezistentných SAA pacientov preukázali zhodné závery. Údaje sa obmedzujú na 21 z plánovaných 60 pacientov s hematologickou odpoveďou zaznamenanou u 52 % pacientov v 6. mesiaci. Mnoho-líniová odpoveď sa zaznamenala u 45 % pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje o čase dosiahnutia maximálnej koncentrácie eltrombopagu v plazme získané u 88 pacientov s ITP v štúdiách TRA100773A a TRA100773B boli kombinované s údajmi získanými u 111 zdravých dospelých osôb v populácii farmakokinetickej (FK) analýzy. Odhady $AUC_{0-\tau}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme u pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Geometrický priemer (95 % interval spoľahlivosti) farmakokinetických parametrov rovnovážnej koncentrácie eltrombopagu v plazme u dospelých pacientov s ITP

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

a $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} na základe post-hoc odhadov FK v populácii.

Údaje o plazmatických koncentráciách eltrombopagu v závislosti od času získané od 590 pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 boli skombinované s údajmi od pacientov s HCV zaradených do štúdie fázy II TPL102357 a od zdravých dospelých osôb v populačnej farmakokinetickej (FK) analýze. V tabuľke 10 sú uvedené odhady hodnôt C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme pri každej sledovanej dávke u pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III.

Tabuľka 10 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov rovnovážnych plazmatických koncentrácií eltrombopagu u pacientov s chronickou HCV

Dávka eltrombopagu (jedenkrát denne)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Údaje sú prezentované ako geometrický priemer (95 % IS).

Hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch FK u populácie pri najvyššej dávke uvedenej v údajoch u každého pacienta.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Eltrombopag sa vstrebáva, pričom maximálna koncentrácia nastáva po 2 až 6 hodinách od perorálneho užitia. Podávanie eltrombopagu súčasne s antacidami a inými produktmi obsahujúcimi polyvalentné kationy, napríklad mliečnymi produktmi a minerálnymi doplnkami, výrazne znižuje expozíciu eltrombopagu (pozri časť 4.2). V štúdií relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých lieková forma eltrombopagu prášok na perorálnu suspenziu spôsobila o 22 % vyššie hodnoty plazmatickej $AUC_{(0-\infty)}$ ako forma filmom obalených tabliet. Celková perorálna biologická dostupnosť eltrombopagu po užití človekom doposiaľ nebola stanovená. Perorálna absorpcia látok spojených s liečivom, po užití jednej dávky roztoku so 75 mg eltrombopagu, bola na základe urinárnej exkrécie a metabolitov eliminovaných v stolici odhadnutá na minimálnu hodnotu 52 %.

Distribúcia

Eltrombopag sa vysoko viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (>99,9 %), prevažne na albumín. Eltrombopag je substrátom pre BCRP, ale nie je substrátom pre P-glykoproteín alebo OATP1B1.

Biotransformácia

Eltrombopag sa prvotne metabolizuje prostredníctvom štiepenia, oxidácie a konjugácie s kyselinou glukorónovou, glutatiónom alebo cysteínom. Podľa štúdie značkovanej rádioaktívnou látkou u ľudí zodpovedal eltrombopag približne 64 % $AUC_{0-\infty}$ radiokarbónu v plazme. Z dôvodu glukuronidácie a oxidácie boli detegované aj malé metabolity. Podľa *in vitro* štúdií sú za oxidatívny metabolizmus eltrombopagu zodpovedné CYP1A2 a CYP2C8. Uridín-difosfo-glukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 sú zodpovedné za glukuronidáciu a baktérie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu sú pravdepodobne zodpovedné za štiepenie.

Eliminácia

Absorbovaný eltrombopag je rozsiahle metabolizovaný. Prevažuje vylučovanie eltrombopagu v stolici (59 %), pričom 31 % dávky bolo nájdených v moči vo forme metabolitov. Pôvodná zložka (eltrombopag) sa nevylučuje močom v nezmenenej forme. Eltrombopag v pôvodnej forme vylúčený v stolici zodpovedá približne 20 % dávky. Plazmatický polčas eliminácie eltrombopagu je približne 21-32 hodín.

Farmakokinetické interakcie

Podľa štúdie, pri ktorej boli pacienti liečení rádioaktívne značkovaným eltrombopagom predstavuje glukuronidácia v metabolizme eltrombopagu len malú rolu. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili UGT1A1 a UGT1A3 za enzýmy zodpovedné za glukuronidáciu eltrombopagu. Eltrombopag bol *in vitro* inhibítorom mnohých UGT enzýmov. Klinicky významné liekové interakcie vrátane glukuronidácie nie sú predpokladané vzhľadom na obmedzenú účasť jednotlivých UGT enzýmov v glukuronidácii eltrombopagu.

Približne 21 % dávky eltrombopagu môže oxidatívne metabolizovať. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili CYP1A2 a CYP2C8 za enzýmy zodpovedné za oxidáciu eltrombopagu. Eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP podľa údajov *in vitro* a *in vivo* (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie preukázali, že eltrombopag je inhibítorom OATP1B1 transportéra a inhibítorom BCRP transportéra a že eltrombopag zvyšuje expozíciu OATP1B1 a BCRP substrátu rosuvastatínu v klinickej štúdií o interakcii liečiv (pozri časť 4.5). Klinické štúdie eltrombopagu odporúčajú zníženie dávky statínov o 50 %.

Eltrombopag sa viaže na polyvalentné kationy, napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok (pozri časti 4.2 a 4.5).

Štúdie *in vitro* ukázali, že eltrombopag nie je substrátom transportérového polypeptidu organických iónov, OATP1B1, ale je inhibítorom tohto transportéra (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol (1,2 μ g/ml)). Štúdie *in vitro* tiež ukázali, že eltrombopag je substrátom a inhibítorom proteínu rezistencie proti karcinómu prsníka (BCRP) (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol [1,2 μ g/ml]).

Špecifické populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poškodenou funkciou obličiek. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením obličiek o 32 % až 36 % nižšia a u pacientov s ťažkým poškodením obličiek o 60 % nižšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekárskeho produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané. Pacienti s poškodením funkcie obličiek by mali eltrombopag užívať opatrne a mali by byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 4.2). Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu neboli stanovené u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie obličiek aj poškodením funkcie pečene.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poškodenou funkciou pečene. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene o 41 % vyššia a u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie pečene o 80 % až 93 % vyššia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poškodenou funkciou pečene a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekárskeho produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané.

Vplyv poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku eltrombopagu po opakovanom podávaní sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých dospelých a u 714 pacientov s poškodením funkcie pečene (673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie). Zo 714 pacientov malo 642 pacientov mierne poškodenie funkcie pečene, 67 pacientov malo stredne ťažké poškodenie funkcie pečene a 2 pacienti mali ťažké poškodenie funkcie pečene. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi mali pacienti s miernym poškodením funkcie pečene hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu o 111 % (95 % IS: 45 % až 283 %) a pacienti so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene mali hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu približne o 183 % (95 % IS: 90 % až 459 %).

Preto by sa eltrombopag nemal používať u pacientov s ITP s poškodením funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov s HCV sa má liečba eltrombopagom začať dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv východoázijského etnického pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v populácii farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (31 pacientov východoázijského pôvodu) a u 88 pacientov s ITP (18 pacientov východoázijskeho pôvodu). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy, pacienti východoázijského pôvodu s ITP vykázali približne o 49 % vyššie hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iného ako ázijského pôvodu, prevažne kaukazského (pozri časť 4.2).

Vplyv východo/juhovýchodoázijského pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (145 pacientov z východnej Ázie a 69 pacientov z juhovýchodnej Ázie). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy mali pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu približne o 55 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iných rás, ktorí boli prevažne belosi (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v rámci populácie farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (14 žien) a 88 pacientov s ITP (57 žien). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy bola u pacientov ženského pohlavia s ITP $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme približne o 23 % vyššia než u pacientov mužského pohlavia bez ohľadu na rozdiely v telesnej hmotnosti.

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (260 žien). Na základe odhadov z FK modelu mali ženy s HCV približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mužmi.

Vek

Vplyv veku na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých osôb, 673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie, ktorí boli vo veku od 19 do 74 rokov. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje o použití eltrombopagu u pacientov ≥ 75 rokov. Na základe odhadov z FK modelu mali starší (≥ 65 rokov) pacienti približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mladšími pacientmi (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Farmakokinetika eltrombopagu sa hodnotila u 168 pediatrických pacientov s ITP a dávkovaním raz denne v dvoch štúdiách, TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT-2. Zdanlivý plazmatický klírens eltrombopagu po perorálnom podaní (CL/F) sa zvýšil so zvýšením telesnej hmotnosti. Vplyv rasy a pohlavia na odhady plazmatického CL/F eltrombopagu boli konzistentné medzi pediatrickými a dospelými pacientmi. Pediatrickí pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu s ITP mali približne o 43 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli ázijského pôvodu. Pediatrickí pacienti ženského pohlavia s ITP mali plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu približne o 25 % vyššie v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

Farmakokinetické parametre eltrombopagu u pediatrických pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u pediatrických pacientov s ITP (dávkovací režim 50 mg raz denne)

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

Údaje sú uvedené ako geometrický priemer (95 % IS). AUC_(0-τ) a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch získaných v populácii farmakokinetickej analýzy (PK).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní

Eltrombopag nestimuluje tvorbu krvných doštičiek u myši, potkanov alebo psov vzhľadom na jedinečnú špecifickosť receptora pre trombopoetín (TPO-R). Preto údaje získané u týchto živočíchov presne nemodelujú potenciálne nežiaduce účinky spojené s farmakológiou eltrombopagu u ľudí, vrátane štúdií reprodukcie a karcinogenity.

U hlodavcov boli detegované katarakty spojené s liečbou, súvisiace s dávkou a dĺžkou podávania. Pri ≥6-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 3-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 6 týždňoch a u potkanov po 28 týždňoch dávkovania. Pri ≥4-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 13 týždňoch a u potkanov po 39 týždňoch dávkovania. Pri dávkach, ktoré neboli tolerované, u vopred odstavených mláďat potkanov s dávkovaním počas 4. - 32. dňa (približne identické s 2-ročným dieťaťom na konci obdobia dávkovania) sa pozorovali očné opacity (histológia sa nevykonala) pri 9-násobku maximálnej klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň, na základe AUC. Katarakty sa však nepozorovali u mláďat potkanov, ktorým sa podávali tolerované dávky, pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP, na základe AUC. Katarakty neboli po 52 týždňoch dávkovania detegované u dospelých psov pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

V štúdiách trvajúcich maximálne 14 dní bola u myši a potkanov pozorovaná renálna tubulárna toxicita pri expozíciách všeobecne spájaných s morbiditou a mortalitou. Tubulárna toxicita bola tiež detegovaná počas dvojročnej štúdie orálnej karcinogenity u myši pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky boli menej závažné pri nižších dávkach a boli charakteristické spektrom regeneratívnych zmien. Expozícia predstavovala pri nižšej dávke 1,2-násobok alebo 0,8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 0,6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC. Renálne účinky sa neprejavili po 28 týždňoch užívania u potkanov ani po 58 týždňoch u psov pri 4-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Degenerácia hepatocytov a/alebo nekróza často sprevádzaná zvýšenými hodnotami pečeneových enzýmov v sére bola zaznamenaná u myši, potkanov a psov pri dávkach spájaných s morbiditou a mortalitou a pri zle tolerovaných dávkach. Po chronickom užívaní sa hepatálne účinky neprejavili u potkanov (28 týždňov) a u psov (52 týždňov) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Pri zle tolerovaných dávkach sa počas krátkodobých štúdií u potkanov a psov (>10-násobok alebo 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a >4-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) znížili počty retikulocytov a pozorovala sa regeneratívna erytroidná hyperplázia kostnej drene (len u potkanov). Pri užívaní maximálnych tolerovaných dávok, ktoré zodpovedali 2- až 4-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a \leq 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, neboli po 28 týždňoch u potkanov, po 52 týždňoch u psov ani po 2 rokoch u myši alebo potkanov pozorované žiadne významné účinky na hematokrit ani na počty retikulocytov.

Endostálna hyperostóza bola zaznamenaná počas 28-týždňovej štúdie toxicity u potkanov pri netolerovanej dávke 60 mg/kg/denne (6-násobok alebo 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). U myši ani potkanov neboli dokázané nijaké kostné zmeny po celoživotnej expozícii (2 roky) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Karcinogenita a mutagenita

Eltrombopag nebol karcinogénny u myši pri dávkach do 75 mg/kg/denne ani u potkanov pri dávkach do 40 mg/kg/denne (expozície rovné až 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Eltrombopag nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiu bakteriálnej mutácie ani v dvoch *in vivo* štúdiách u potkanov (syntéza mikronuklea a neplánovaná syntéza DNA, 10-násobok alebo 8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe C_{max}). V *in vitro* štúdiu myšieho lymfómu bol účinok eltrombopagu okrajovo pozitívny (<3-násobné zvýšenie frekvencie mutácie). Tieto *in vitro* a *in vivo* nálezy naznačujú, že eltrombopag nepredstavuje pre ľudí genotoxické riziko.

Reprodukčná toxicita

Eltrombopag neovplyvnil samičiu plodnosť, skorý embryonálny vývoj ani embryofetálny vývoj u potkanov pri dávkach do 20 mg/kg/denne (2-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov) pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a expozícia zodpovedajúca klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Taktiež sa nevyskytol žiadny účinok na emryofetálny vývoj u králikov pri dávkach do 150 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (0,3- až 0,5-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Avšak pri dávke 60 mg/kg/denne, toxickej pre materský organizmus (6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) bola liečba eltrombopagom u potkanov spájaná s letalitou embrya (zvýšená pre- a post-implantačná strata), zníženou telesnou hmotnosťou plodu a hmotnosťou gravidnej matrice v štúdiu samičej plodnosti a nízkym výskytom krčných rebier a zníženou telesnou hmotnosťou plodu v štúdiu embryofetálneho vývoja. Eltrombopag sa má používať počas gravidity, len ak očakávaný prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6). Eltrombopag u potkanov neovplyvnil samičiu plodnosť pri dávkach do 40 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). V štúdiu pre- a post-natálneho vývoja u potkanov sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na tehotenstvo, pôrod alebo dojčenie u F₀ samíc potkanov pri dávkach netoxických pre materský organizmus (10 a 20 mg/kg/denne) a žiadne účinky na rast, vývoj a funkciu nervového systému alebo reprodukčnú funkciu mláďaťa (F₁). Eltrombopag bol detegovaný v plazme všetkých potkaních mláďat F₁ počas celého 22-hodinového odoberania vzoriek nasledujúceho po podaní liečiva samiciam F₀, čo poukazuje na pravdepodobnosť expozície eltrombopagu u mláďaťa potkana prostredníctvom dojčenia.

Fototoxicita

In vitro štúdie eltrombopagu naznačujú potenciálne fototoxické riziko; avšak u hlodavcov sa nevyskytla kožná fototoxicita (pri 10-násobku alebo 7-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) ani očná fototoxicita (≥ 4 -násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Okrem toho, klinická farmakologická štúdia u 36 jedincov nepreukázala, že fotosenzitivita bola zvýšená po podaní 75 mg eltrombopagu. Zistilo sa to oneskorením fototoxického indexu. Napriek tomu potenciálne riziko fotoalergie nemožno vylúčiť, pokiaľ sa nevykonajú špecifické predklinické štúdie.

Štúdie na nedospelých zvieratách

Pri dávkach, ktoré netolerovali mláďatá potkana pred odstavením, sa pozorovali očné opacity. Pri tolerovaných dávkach sa očné opacity nepozorovali (pozri vyššie pododsek „Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní“). Vzhľadom na to, ak sa vezmú do úvahy hraničné hodnoty expozície na základe AUC, nemožno u pediatrických pacientov vylúčiť riziko katarákt súvisiacich s eltrombopagom. Neexistujú žiadne nálezy u mláďat potkanov, ktoré by naznačovali vyššie riziko toxicity pri liečbe eltrombopagom u pediatrických oproti dospelým pacientom s ITP.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Magnéziumstearát

Manitol (E421)

Mikrokryštalická celulóza

Povidon

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

Hypromelóza (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Polysorbát 80 (E433)

Oxid titaničitý (E171)

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Magnéziumstearát

Manitol (E421)

Mikrokryštalická celulóza

Povidon

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

Hypromelóza (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Polysorbát 80 (E433)

Oxid titaničitý (E171)

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Magnéziumstearát

Manitol (E421)

Mikrokryštalická celulóza

Povidon

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

Hypromelóza (E464)

Červený oxid železitý (E172)

Žltý oxid železitý (E172)

Makrogol 400 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

Jadro tablety

Magnéziumstearát

Manitol (E421)

Mikrokryštalická celulóza

Povidon

Sodná soľ karboxymetylškrobu

Obal tablety

Hypromelóza (E464)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

Makrogol 400 (E1521)

Oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety

Hliníkové blistre (PA/Alu/PVC/Alu) v škatuli obsahujúce 14 alebo 28 filmom obalených tabliet a spoločné balenia obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

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

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

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

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

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

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. marec 2010
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. január 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje eltrombopag olamín v množstve zodpovedajúcom 25 mg eltrombopagu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na perorálnu suspenziu.

Červenohnedý až žltý prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Revolade je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Revolade je indikovaný na liečbu pediatrických pacientov vo veku 1 roku a starších s primárnou imunitnou trombocytopéniou (ITP) trvajúcou 6 mesiacov alebo dlhšie od stanovenia diagnózy, ktorí sú rezistentní na inú liečbu (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny) (pozri časti 4.2 a 5.1).

Revolade je indikovaný dospelým pacientom s chronickou infekciou vírusom hepatitídy C (HCV) na liečbu trombocytopénie v prípade, keď stupeň trombocytopénie je hlavným faktorom, ktorý bráni začatiu liečby založenej na interferóne alebo obmedzuje schopnosť udržať optimálnu liečbu založenú na interferóne (pozri časti 4.4 a 5.1).

Revolade je indikovaný dospelým pacientom so získanou ťažkou aplastickou anémiou (SAA), ktorí boli buď rezistentní na predchádzajúcu imunosupresívnu liečbu alebo ťažko predliečení a sú nevhodní na transplantáciu krvotvorných kmeňových buniek (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu eltrombopagom má začať a viesť lekár so skúsenosťami s liečbou hematologických ochorení alebo s liečbou chronickej hepatitídy C a jej komplikácií.

Dávkovanie

Dávkovanie eltrombopagu je individuálne, závisí od počtu krvných doštičiek pacienta. Cieľom liečby eltrombopagom nemá byť dosiahnutie normálneho počtu krvných doštičiek.

Prášok na perorálnu suspenziu môže viesť k vyššej expozícii eltrombopagu ako tabletová forma (pozri časť 5.2). Pri zmene liečby z tabletovej formy na prášok na perorálnu suspenziu sa majú sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň po dobu 2 týždňov.

Imunitná (primárna) trombocytopenia

Na dosiahnutie a udržanie počtu krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ sa má použiť najnižšia dávka eltrombopagu. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek. Eltrombopag sa nemá používať na normalizáciu počtu krvných doštičiek. V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne zvýšil v priebehu 1 až 2 týždňov po začatí liečby eltrombopagom a znížil sa v priebehu 1 až 2 týždňov po jej ukončení.

Dospelá a pediatrická populácia vo veku 6 až 17 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 50 mg raz denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa odporúča začať podávať eltrombopag v zníženej dávke 25 mg raz denne (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia vo veku 1 až 5 rokov

Úvodná odporúčaná dávka eltrombopagu je 25 mg raz denne.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávku je potrebné po začatí liečby eltrombopagom upraviť s cieľom dosiahnuť a udržať počet krvných doštičiek $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, tak ako je potrebné na zníženie rizika krvácania. Denná dávka však nesmie prekročiť 75 mg.

Počas liečby eltrombopagom je potrebné pravidelne monitorovať klinické hematologické a pečenné testy a meniť režim dávkovania eltrombopagu na základe počtu krvných doštičiek podľa tabuľky 1. Počas liečby je tiež nutné vyšetřovať raz týždenne úplný krvný obraz (FBCs - full blood counts), vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, až kým sa počet krvných doštičiek nestabilizuje ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ počas minimálne 4 týždňov). Následne sa odporúča raz mesačne vyhodnocovať úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov.

Tabuľka 1 Úpravy dávkovania eltrombopagu u pacientov s ITP

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
<50 000/ μl po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvýšiť dennú dávku o 25 mg na maximálne 75 mg/denne*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ až $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Podat' najnižšiu dávku eltrombopagu a/alebo sprievodnej liečby ITP za účelom stabilizácie počtu krvných doštičiek, ktorá zabráni krvácaniu alebo ho zníži.
>150 000/ μl až $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Znížiť dennú dávku o 25 mg. Počkať 2 týždne do vyhodnotenia účinkov tejto úpravy a akýchkoľvek následných úprav dávkovania [†] .
>250 000/ μl	Ukončiť podávanie eltrombopagu; zvýšiť frekvenciu monitorovania krvných doštičiek na dvakrát týždenne. V prípade, že počet krvných doštičiek dosiahol $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, obnoviť liečbu dennou dávkou zníženou o 25 mg.

* U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne každý druhý deň, sa má zvýšiť dávka na 25 mg podávaná jedenkrát denne.

† U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zväziť liečba dávkou 12,5 mg podávanou jedenkrát denne alebo alternatívne dávkou 25 mg podávanou jedenkrát denne každý druhý deň.

Eltrombopag je možné podávať dodatočne k iným liekom na liečbu ITP. Počas liečby eltrombopagom sa má režim dávkovania sprievodne užívaných liekov upraviť tak, ako je to z medicínskeho hľadiska vhodné, aby sa predišlo nadmernému zvýšeniu počtu krvných doštičiek.

Ak je potrebné, pred zvažovaním ďalšej úpravy dávkovania sa má počkať minimálne 2 týždne, kým sa na počte krvných doštičiek prejaví účinok predošlých úprav.

Štandardná úprava dávky eltrombopagu, buď zvýšenie alebo zníženie, by mala byť o 25 mg denne.

Ukončenie liečby

Ukončenie liečby eltrombopagom sa odporúča v prípade, že sa po 4 týždňoch liečby v dávkovaní 75 mg raz denne, počet krvných doštičiek nezvýši na úroveň potrebnú na zabránenie klinicky závažného krvácania.

Pacienti by mali byť pravidelne klinicky vyšetrovaní, pričom o pokračovaní v liečbe má ošetrojúci lekár rozhodnúť na základe individuálneho posúdenia. U pacientov bez splenektómie je potrebné zvážiť aj splenektómiu. Pri ukončení liečby je možný opätovný výskyt trombocytopenie (pozri časť 4.4).

Trombocytopenia súvisiaca s chronickou hepatitídou C (HCV)

Keď sa eltrombopag podáva v kombinácii s antivirotikami, je potrebné prečítať si celý súhrn charakteristických vlastností lieku pre konkrétne súbežne podávané lieky kvôli úplným podrobnostiam o príslušných informáciách o bezpečnosti alebo o kontraindikáciách.

V klinických štúdiách sa počet krvných doštičiek zvyčajne začal zvyšovať v priebehu 1 týždňa po začatí liečby eltrombopagom. Cieľom liečby eltrombopagom má byť dosiahnutie minimálneho počtu krvných doštičiek, ktorý je potrebný na začatie antivírusovej liečby, pri dodržaní odporúčaní pre klinickú prax. Počas antivírusovej liečby má byť cieľom liečby udržanie počtu krvných doštičiek na hodnote, ktorá zabráni riziku krvácaných komplikácií, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Je potrebné vyhnúť sa zvýšeniu počtu krvných doštičiek na $>75\ 000/\mu$ l. Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na dosiahnutie cieľových hodnôt. Dávka sa má upravovať podľa odpovede krvných doštičiek.

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 25 mg jedenkrát denne. U pacientov s HCV východo/juhovýchodoázijského pôvodu alebo u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania (pozri časť 5.2).

Monitorovanie a úprava dávkovania

Dávka eltrombopagu sa má upravovať podľa potreby tak, že sa zvýši o 25 mg každé 2 týždne, až kým sa nedosiahne cieľový počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby. Pred začatím antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň. Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym úpravám dávky eltrombopagu (pozri tabuľku 2).

Počas antivírusovej liečby sa má dávka eltrombopagu upravovať podľa potreby tak, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu kvôli znižujúcemu sa počtu krvných doštičiek, ktorý môže pacientov vystaviť riziku krvácania (pozri tabuľku 2). Počas antivírusovej liečby sa má počet krvných doštičiek monitorovať raz za týždeň, až kým sa nedosiahne stabilný počet krvných doštičiek, zvyčajne okolo 50 000-75 000/ μ l. Potom sa má úplný krvný obraz, vrátane počtu krvných doštičiek a periférnych krvných náterov, vyšetrovať raz za mesiac. Ak počet krvných doštičiek prekročí cieľovú hodnotu, má sa zvážiť zníženie dennej dávky o 25 mg. Odporúča sa počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania.

Dávka 100 mg eltrombopagu jedenkrát denne sa nesmie prekročiť.

Tabuľka 2 Úprava dávkovania eltrombopagu u pacientov s HCV počas antivírusovej liečby

Počet krvných doštičiek	Úprava dávkovania alebo odpoveď
<50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Denná dávka sa má zvyšovať o 25 mg až na maximálne 100 mg/deň.
\geq 50 000/ μ l až \leq 100 000/ μ l	Má sa použiť najnižšia dávka eltrombopagu potrebná na to, aby sa predišlo zníženiam dávky peginterferónu
>100 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Denná dávka sa má znížiť o 25 mg. Je potrebné počkať 2 týždne a až potom posúdiť efekt tejto úpravy dávky a akýchkoľvek následných úprav dávkovania [†] .
>150 000/ μ l	Liečba eltrombopagom sa má prerušiť; frekvencia monitorovania počtu krvných doštičiek sa má zvýšiť na dvakrát týždenne. Keď počet krvných doštičiek klesne na \leq 100 000/ μ l, liečba sa má obnoviť dennou dávkou zníženou o 25 mg*.

- * U pacientov, ktorí užívali 25 mg eltrombopagu jedenkrát denne, sa má zväziť obnovenie liečby dávkou 25 mg podávanou každý druhý deň.
- † Po začatí antivírusovej liečby môže počet krvných doštičiek klesnúť, a preto je potrebné vyhnúť sa náhlym zníženiam dávky eltrombopagu.

Ukončenie liečby

Ak sa po 2 týždňoch liečby eltrombopagom v dávke 100 mg nedosiahne počet krvných doštičiek potrebný na začatie antivírusovej liečby, liečba eltrombopagom sa má ukončiť.

Po ukončení antivírusovej liečby sa má liečba eltrombopagom ukončiť, pokiaľ nie je z iného dôvodu opodstatnená. Ukončenie liečby je nutné aj pri nadmernej odpovedi krvných doštičiek alebo pri závažných abnormalitách pečeneových testov.

Ťažká aplastická anémia

Režim úvodnej dávky

Eltrombopag sa má začať podávať v dávke 50 mg jedenkrát denne. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa má eltrombopag začať podávať v zníženej dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). S liečbou sa nemá začať u pacientov s existujúcimi cytogenetickými abnormalitami chromozómu 7.

Monitorovanie a úprava dávkovania

Hematologická odpoveď vyžaduje titráciu dávky, vo všeobecnosti až do 150 mg a môže trvať až do 16 týždňov od začatia liečby eltrombopagom (pozri časť 5.1). Dávka eltrombopagu sa má upraviť o 50 mg prírastkoch každé 2 týždne, podľa potreby, až do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek \geq 50 000/ μ l. U pacientov užívajúcich 25 mg jedenkrát denne, sa má dávka zvýšiť najskôr na 50 mg denne pred zvyšovaním dávky o 50 mg. Dávka 150 mg denne sa nesmie prekročiť. Hematologické ukazovatele a testy pečene sa majú monitorovať pravidelne počas liečby eltrombopagom a dávkovací režim eltrombopagu upravovať podľa počtu krvných doštičiek, ako je to uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3 Úpravy dávky eltrombopagu u pacientov s ťažkou aplastickou anémiou

Počet krvných doštičiek	Úprava dávky alebo reakcia
<50 000/ μ l po minimálne 2 týždňoch liečby	Zvyšujte dennú dávku po 50 mg na maximálne 150 mg/deň. U pacientov užívajúcich 25 mg jedenkrát denne, zvýšte dávku na 50 mg denne pred zvyšovaním dávky po 50 mg.
\geq 50 000/ μ l až \leq 150 000/ μ l	Použite najnižšiu dávku eltrombopagu na udržanie počtu krvných doštičiek.
>150 000/ μ l až \leq 250 000/ μ l	Znížte dennú dávku o 50 mg. Počkajte 2 týždne na vyhodnotenie účinku tejto a nasledujúcich úprav dávky.
>250 000/ μ l	Prerušte liečbu eltrombopagom minimálne na jeden týždeň. Akonáhle je počet krvných doštičiek \leq 100 000/ μ l, obnovte liečbu s dennou dávkou zníženou o 50 mg.

Postupné vysadzovanie u pacientov s troj-líniovou (biele krvinky, červené krvinky a krvné doštičky) odpoveďou

U pacientov, ktorí dosiahnu troj-líniovú odpoveď, vrátane nezávislosti od transfúzií, pretrvávajúcu minimálne 8 týždňov, sa môže dávka eltrombopagu znížiť o 50 %.

Ak krvný obraz zostane stabilný po 8 týždňoch na zníženej dávke, liečba eltrombopagom sa má ukončiť a krvný obraz sa má monitorovať. Ak počty krvných doštičiek klesnú na <30 000/ μ l, hemoglobín klesne na <9 g/dl alebo absolútny počet neutrofilov (ANC, absolute neutrophil count) <0,5 x 10⁹/l, liečba eltrombopagom sa môže obnoviť s predchádzajúcou účinnou dávkou.

Ukončenie liečby

Ak sa po 16 týždňoch liečby eltrombopagom neobjaví hematologická odpoveď, liečba sa má ukončiť. Ak sa zaznamenajú nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je pokračovanie v liečbe eltrombopagom vhodné (pozri časti 4.4 a 4.8). Prehnaná odpoveď v počte krvných doštičiek (ako je popísané v Tabuľke 3) alebo závažné abnormality vo výsledkoch funkčných testov pečene tiež vyžadujú ukončenie liečby eltrombopagom (pozri časť 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s poškodenou funkciou obličiek majú užívať eltrombopag opatrne a majú byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 5.2).

Poškodenie funkcie pečene

Eltrombopag sa nemá podávať pacientom s ITP s poškodením funkcie pečene (skóre \geq 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časť 4.4).

Ak sa použije eltrombopagu u pacientov s ITP s poškodením funkcie pečene považuje za nevyhnutné, tak počiatočná dávka musí byť 25 mg raz denne. U pacientov s poškodením funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 3 týždňov.

U trombocytopenických pacientov s chronickou HCV a miernym poškodením funkcie pečene (skóre ≤ 6 podľa Childa-Pugha) nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Pacienti s chronickou HCV a pacienti s ťažkou aplastickou anémiou s poškodením funkcie pečene majú začať liečbu eltrombopagom dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2). U pacientov s poškodením funkcie pečene je po podaní úvodnej dávky eltrombopagu nutné pred zvýšením dávky dodržať interval 2 týždňov.

Zvýšené riziko nežiaducich udalostí, vrátane dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod (TEEs), existuje u trombocytopenických pacientov s pokročilým chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom, buď počas prípravy na invazívny zákrok, alebo u pacientov s HCV podstupujúcich antivírusovú liečbu (pozri časti 4.4 a 4.8).

Starší pacienti

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s ITP vo veku 65 a viac rokov sú obmedzené a nie sú žiadne klinické skúsenosti u pacientov s ITP starších ako 85 rokov. V rámci klinických štúdií eltrombopagu neboli celkovo pozorované žiadne klinicky významné rozdiely v bezpečnosti lieku u pacientov vo veku viac ako 65 rokov a u mladších pacientov. Iná zaznamenaná klinická skúsenosť neobjavila medzi staršími a mladšími pacientmi rozdiely v odpovedi na liečbu, napriek tomu však nie je možné vylúčiť vyššiu citlivosť v individuálnych prípadoch u starších pacientov (pozri časť 5.2).

Skúsenosti s použitím eltrombopagu u pacientov s HCV a SAA starších ako 75 rokov sú obmedzené. U týchto pacientov je potrebná obozretnosť (pozri časť 4.4).

Pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu

U dospelých a pediatrických pacientov východo/juhovýchodoázijskeho pôvodu, vrátane tých s poškodením funkcie pečene, sa má liečba eltrombopagom začať v dávke 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 5.2).

Je potrebné pokračovať v monitorovaní počtu krvných doštičiek pacienta a zohľadniť štandardné kritériá pre ďalšiu úpravu dávkovania.

Pediatrická populácia

Revolade sa neodporúča používať u detí mladších ako jeden rok s ITP kvôli nedostatočným údajom o bezpečnosti a účinnosti. Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u detí a dospievajúcich (<18 rokov) s chronickou HCV súvisiacou s trombocytopéniou alebo SAA nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania (pozri časť 6.6)

Perorálne použitie.

Perorálna suspenzia sa odporúča užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacidá, mliečne produkty (alebo iné vápnik obsahujúce potravinové produkty) alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné katióny (napr. železo, vápnik, horčík, hliník, selén alebo zinok) (pozri časti 4.5 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U trombocytopenických pacientov s HCV s pokročilým chronickým ochorením pečene, definovaným ako nízka hladina albumínu ≤ 35 g/l alebo modelové koncové štádium ochorenia pečene (MELD, model for end stage liver disease) skóre ≥ 10 , ktorú sú liečení eltrombopagom v kombinácii s liečbou založenou na interferóne, existuje zvýšené riziko nežiaducich reakcií, vrátane potenciálne fatálnej dekompenzácie pečene a tromboembolických príhod. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli trvalú virologickú odpoveď (sustained virological response - SVR), v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. U týchto pacientov majú liečbu eltrombopagom začať len lekári so skúsenosťami s liečbou pokročilej HCV a má sa začať len v prípade, keď si riziko trombocytopénie alebo odopretia antivírusovej liečby vyžaduje intervenciu. Ak sa liečba považuje za klinicky indikovanú, títo pacienti majú byť pozorne sledovaní.

Kombinácia s priamo pôsobiacimi antivirotikami

Bezpečnosť a účinnosť neboli stanovené pri použití v kombinácii s priamo pôsobiacimi antivirotikami schválenými na liečbu chronickej infekcie vírusom hepatitídy C.

Riziko hepatotoxicity

Podávanie eltrombopagu môže spôsobiť abnormálnu funkciu pečene a závažnú hepatotoxicitu, ktorá môže byť život ohrozujúca (pozri časť 4.8).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné stanoviť sérové hladiny alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu, nasledovne každé 2 týždne počas fázy úpravy dávkovania a mesačne po stanovení stabilnej dávky. Eltrombopag inhibuje UGT1A1 a OATP1B1, čo môže viesť k nepriamej hyperbilirubinémii. Ak sa hladina bilirubínu zvýši, má sa vykonať vyšetrenie frakcií bilirubínu. Pečeňové testy, pri ktorých bola zistená abnormalita, je nutné opakovať v priebehu 3 až 5 dní. V prípade, že sa abnormality potvrdia, treba monitorovať pečeňové testy, pokiaľ abnormality nezmiznú, nestabilizujú sa alebo sa nevrátia na pôvodnú hladinu. Liečbu eltrombopagom je nutné prerušiť, ak sa hladina ALT zvýši (na ≥ 3 -násobok hornej hranice normy [\times ULN] u pacientov s normálnou funkciou pečene, alebo na ≥ 3 -násobok východiskovej hladiny alebo >5 -násobok ULN, podľa toho ktorá hodnota je nižšia, u pacientov so zvýšenými hladinami transamináz pred liečbou) a:

- narastá, alebo
- pretrváva počas ≥ 4 týždňov, alebo
- je sprevádzaná zvýšenou hladinou priameho bilirubínu, alebo
- je sprevádzaná klinickými príznakmi poškodenia pečene alebo prítomnosťou zlyhania pečene.

Pacientom s ochorením pečene je potrebné podávať eltrombopag so zvýšenou opatrnosťou.

Pri podávaní eltrombopagu pacientom s ITP alebo SAA apoškodením funkcie pečene je nutné použiť nižšiu počiatočnú dávku. Pacientov je potrebné pozorne sledovať (pozri časť 4.2).

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Dekompenzácia pečene u pacientov s chronickou hepatítidou C: Je potrebné sledovať pacientov s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 .

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou pečene môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V dvoch kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV sa dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) vyskytla častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre ≥ 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Okrem toho, prínos liečby v zmysle počtu pacientov, ktorí dosiahli SVR, v porovnaní s placebom, bol u týchto pacientov (najmä u tých, ktorí mali východiskovú hladinu albumínu ≤ 35 g/l) v porovnaní s celkovou skupinou len mierny. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene. Kritériá pre ukončenie liečby si treba prečítať v súhrne charakteristických vlastností lieku pre konkrétny interferón. Liečba eltrombopagom sa má ukončiť, ak sa antivírusová liečba ukončí kvôli dekompenzácií pečene.

Trombotické/tromboembolické komplikácie

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV podstupujúcimi liečbu založenú na interferóne (n=1 439) sa TEEs vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Hlásené trombotické/tromboembolické komplikácie zahŕňali venózne aj arteriálne príhody. TEEs boli väčšinou nezávažné a vymizli do konca štúdie. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti <1 % výskytu pri placebe). Medzi začiatkom liečby a výskytom TEE sa nepozorovala žiadna špecifická časová súvislosť. Pacienti s nízkou hladinou albumínu (≤ 35 g/l) alebo MELD skóre ≥ 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku ≥ 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom TEE.

Zistilo sa zvýšené riziko TEEs u pacientov s chronickým ochorením pečene (CLD) liečených dávkou 75 mg eltrombopagu raz denne počas 2 týždňov prípravy na invazívny zákrok. U šiestich zo 143 (4 %) dospelých pacientov s CLD liečených eltrombopagom sa vyskytli TEEs (všetky v portálnom žilovom systéme) a u dvoch zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli TEEs (jedna v portálnom žilovom systéme a jeden infarkt myokardu). U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytli trombotické komplikácie pri počte krvných doštičiek $>200\,000/\mu\text{l}$ a v priebehu 30 dní od poslednej dávky eltrombopagu. Eltrombopag nie je indikovaný na liečbu trombocytopenie u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí sú pripravovaní na invazívny zákrok.

V klinických štúdiách s eltrombopagom zameraných na ITP boli tromboembolické príhody pozorované pri nízkom a normálnom počte krvných doštičiek. Obozretnosť je potrebná pri podávaní eltrombopagu pacientom so známymi rizikovými faktormi vzniku tromboembólie, ktoré zahŕňajú, ale neobmedzujú sa len na: dedičné (napr. faktor V Leiden) alebo získané rizikové faktory (napr. deficit AT III, antifosfolipidový syndróm), pokročilý vek, dlhodobú imobilizáciu, prítomnosť malignít, liečbu kontraktívami a hormonálnu substitučnú liečbu, stav po operácii/úraz, obezitu a fajčenie. Je potrebné pozorne sledovať počet krvných doštičiek a zväžiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby eltrombopagom, ak počet krvných doštičiek prekročí cieľové hodnoty (pozri časť 4.2). U pacientov s rizikom vzniku TEE akejkoľvek etiológie sa má zväžiť vyváženosť rizík a prínosov.

V klinických štúdiách s rezistentnou SAA sa nezistil žiadny prípad TEE, avšak nemožno vylúčiť riziko takýchto udalostí v tejto populácii pacientov z dôvodu obmedzeného počtu exponovaných pacientov. Vzhľadom na to, že najvyššia povolená dávka je indikovaná u pacientov s SAA (150 mg/deň) a z dôvodu charakteru reakcie, TEE možno v tejto populácii pacientov očakávať.

Eltrombopag sa nemá používať u pacientov s ITP a poškodením funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény. Keď sa liečba považuje za vhodnú, pri podávaní eltrombopagu pacientom s poškodením funkcie pečene je nutná obozretnosť (pozri časti 4.2 a 4.8).

Výskyt krvácania po ukončení liečby eltrombopagom

Pri ukončení liečby eltrombopagom je opätovný výskyt trombocytopénie pravdepodobný. Počty krvných doštičiek sa po ukončení liečby eltrombopagom u väčšiny pacientov vrátia na pôvodnú hladinu v priebehu 2 týždňov, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch to môže priamo viesť ku krvácaniu. Toto riziko sa zvyšuje, ak je liečba eltrombopagom ukončená za prítomnosti antikoagulancií alebo protidoštičkových látok. Pri ukončení liečby eltrombopagom sa odporúča začať liečbu ITP podľa súčasných liečebných postupov. Ďalší manažment liečby môže zahŕňať prerušenie liečby antikoagulanciami a/alebo protidoštičkovými látkami, zmenu antikoagulačnej liečby alebo transfúziu krvných doštičiek. Po ukončení liečby eltrombopagom je nutné sledovať počty krvných doštičiek každý týždeň počas 4 týždňov.

V klinických štúdiách s pacientmi s HCV bol hlásený vyšší výskyt gastrointestinálneho krvácania, vrátane závažných a fatálnych prípadov, po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom a eltrombopagom. Po ukončení liečby majú byť pacienti sledovaní kvôli akýmkoľvek prejavom a príznakom gastrointestinálneho krvácania.

Tvorba retikulínu v kostnej dreni a riziko fibrózy kostnej drene

Eltrombopag môže zvyšovať riziko vzniku alebo progresie retikulínových vlákien v kostnej dreni. Dosiaľ nebola stanovená závažnosť tohto nález, podobne ako aj pri iných agonistoch receptora pre trombopoetín (TPO-R - thrombopoetin receptor).

Pred začiatkom podávania eltrombopagu je potrebné podrobne vyšetriť periférny krvný náter, aby bolo možné určiť úroveň morfológických abnormalít buniek na začiatku liečby. Po stanovení stabilnej dávky eltrombopagu je nutné kontrolovať úplný krvný obraz (FBC - full blood count) vrátane diferenciálneho počtu bielych krviniek (WBC - white blood cell count) raz mesačne. V prípade spozorovania nezrelých alebo dysplastických buniek sa vyšetrujú periférne krvné nátery na zistenie nových alebo zhoršujúcich sa morfológických abnormalít (napr. slzičkovité červené krvinky a červené krvinky s jadrom, nezrelé biele krvinky) alebo cytopénia(e). Ak sa u pacienta vyskytnú nové alebo zhoršujúce sa abnormality alebo cytopénia(e), liečba eltrombopagom by sa mala ukončiť a mala by sa zvážiť biopsia kostnej drene, vrátane určenia stupňa fibrózy.

Progresia existujúcich myelodysplastických syndrómov (MDS)

Existuje teoretické riziko, že agonisty TPO-R môžu stimulovať progresiu existujúcich hematologických malignít, napr. MDS. Agonisty TPO-R sú rastové faktory vedúce k expanzii trombopoetickej progenitorovej bunky, diferenciácii a tvorbe krvných doštičiek. Receptor pre trombopoetín (TPO-R) sa prevažne nachádza na povrchu buniek myeloidnej rady.

V klinických štúdiách s agonistom TPO-R vykonaných s pacientmi s MDS boli pozorované prípady prechodného zvýšenia počtu blastov a boli hlásené prípady progresie MDS do akútnej myeloidnej (myeloblastovej) leukémie (AML).

Diagnóza ITP alebo SAA u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických diagnóz spájaných s trombocytopeniou, vylúčiť sa musí hlavne diagnóza MDS. Má sa zväžiť cytologické a bioptické vyšetrenie kostnej drene počas ochorenia a liečby, hlavne u pacientov vo veku nad 60 rokov, u pacientov so systémovými príznakmi alebo s abnormálnymi nálezmi, akým je zvýšený počet blastov v periférnej krvi.

Účinnosť a bezpečnosť Revolade neboli stanovené pre liečbu trombocytopenie spôsobenej MDS. Revolade sa s výnimkou klinických štúdií nemá používať na liečbu trombocytopenie spôsobenej MDS.

Cytogenetické abnormality a progresia do MDS/AML u pacientov s SAA

Je známe, že u pacientov s SAA sa objavujú cytogenetické abnormality. Nie je známe, či eltrombopag zvyšuje riziko cytogenetických abnormalít u pacientov s SAA. V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT112523) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. V štúdií bol medián času do vzniku cytogenetickej abnormality 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

V klinických štúdiách s eltrombopagom u pacientov s SAA bol u 4 % pacientov (5/133) diagnostikovaný MDS. Medián času do stanovenia diagnózy bol 3 mesiace od začiatku liečby eltrombopagom.

U pacientov s SAA, ktorí sú rezistentní alebo ťažko predliečení predchádzajúcou imunosupresívnou liečbou, sa pred začatím liečby eltrombopagom, ako aj po 3 a 6 mesiacoch liečby, odporúča vyšetrenie kostnej drene s aspiráciou na cytogenetické vyšetrenie. Ak sa odhalia nové cytogenetické abnormality, je nutné zhodnotiť, či je vhodné pokračovať v liečbe eltrombopagom.

Očné zmeny

V toxikologických štúdiách s eltrombopagom boli u hlodavcov pozorované katarakty (pozri časť 5.3). V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV, ktorí podstupovali liečbu interferónom (n=1 439), bola progresia katarakty (katarákt) už existujúcej (existujúcich) pred liečbou alebo katarákt vzniknutých počas liečby hlásená u 8 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 5 % pacientov v placebovej skupine. U pacientov s HCV liečených interferónom, ribavirínom a eltrombopagom bolo hlásené sietnicové krvácanie, prevažne 1. alebo 2. stupňa (u 2 % pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a u 2 % pacientov v placebovej skupine). Krvácanie sa vyskytlo na povrchu sietnice (preretinálne), pod sietnicou (subretinálne) alebo v tkanive sietnice. Odporúča sa pravidelné oftalmologické vyšetrenie pacientov.

Predĺženie QT/QTc intervalu

Štúdia, ktorá overovala QTc interval pri podávaní 150 mg eltrombopagu denne zdravým dobrovoľníkom, neukázala klinicky významný vplyv na repolarizáciu srdca. V klinických štúdiách s pacientmi s ITP a s trombocytopenickými pacientmi s HCV bolo hlásené predĺženie QTc intervalu. Klinický význam týchto prípadov predĺženia QTc intervalu nie je známy.

Strata odpovede na liečbu eltrombopagom

Strata odpovede alebo neschopnosť udržať odpoveď krvných doštičiek pri liečbe eltrombopagom v rámci odporúčaného rozsahu dávkovania je dôvodom pre okamžité vyšetrenie príčinných faktorov, vrátane zvýšeného retikulínu v kostnej dreni.

Pediatrická populácia

Vyššie uvedené upozornenia a opatrenia pre ITP sa vzťahujú aj na pediatrickú populáciu.

Ovplyvňovanie laboratórných testov

Eltrombopag je výraznej farby a má preto potenciál interferovať s niektorými laboratórnymi testami. U pacientov užívajúcich Revolade boli pri testovaní hlásené zmena farby séra a interferencia s celkovým bilirubínom a kreatinínom. Ak sú laboratórne výsledky a klinické pozorovania nekonzistentné, opätovné testovanie použitím inej metódy môže pomôcť pri určení platnosti výsledku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky eltrombopagu na iné lieky

Inhibítory HMG CoA reductázy

Podávanie 75 mg eltrombopagu raz denne počas 5 dní spolu s jednorazovou 10 mg dávkou rosuvastínu, substrátu OATP1B1 a BCRP, 39 zdravým dospelým jedincom zvýšilo hodnotu C_{max} rosuvastínu v plazme o 103 % (90 % interval spoľahlivosti [IS]: 82 %, 126 %) a $AUC_{0-\infty}$ o 55 % (90 % IS: 42 %, 69 %). Interakcie sa očakávajú aj pri iných inhibítoroch HMG-CoA reductázy vrátane atorvastatínu, fluvastatínu, lovastatínu, pravastatínu a simvastatínu. Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a statínov sa odporúča znížená dávka statínov a podrobné sledovanie ich nežiaducich reakcií (pozri časť 5.2).

Substráty OATP1B1 a BCRP

Súčasné podávanie eltrombopagu a substrátov OATP1B1 (napr. metotrexát) a BCRP (napr. topotekán a metotrexát) sa má vykonávať so zvýšenou opatnosťou (pozri časť 5.2).

Substráty cytochrómu P450

V štúdiách ľudských pečňových mikrozómov eltrombopag (v dávke do 100 $\mu\text{mol/l}$) nepreukázal žiadnu *in vitro* inhibíciu enzýmov 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 a 4A9/11 cytochrómu CYP450 a bol inhibítom CYP2C8 a CYP2C9 podľa meraní pomocou paklitaxelu a diklofenaku ako skúšobných substrátov. Podávanie 75 mg eltrombopagu 24 zdravým mužom raz denne počas 7 dní neinhibovalo ani neindukovalo v ľudskom organizme metabolizáciu skúšobných substrátov 1A2 (kofeín), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofén) alebo 3A4 (midazolam). Pri súčasnom podávaní eltrombopagu a substrátov CYP450 sa neočakávajú žiadne klinicky významné interakcie (pozri časť 5.2).

Inhibítory HCV proteázy

Úprava dávky nie je potrebná, keď sa eltrombopag podáva súbežne buď s telaprevirom, alebo boceprevirom. Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s telaprevirom v dávke 750 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo plazmatickú expozíciu telapreviru.

Súbežné podanie jednorazovej 200 mg dávky eltrombopagu s boceprevirom v dávke 800 mg podávanej každých 8 hodín nezmenilo hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ bocepreviru v plazme, ale zvýšilo jeho C_{max} o 20 % a znížilo jeho C_{min} o 32 %. Klinický význam zníženia C_{min} sa nestanovil, odporúča sa intenzívnejšie monitorovanie klinického stavu a laboratórnych parametrov kvôli supresii HCV.

Účinky iných liekov na eltrombopag

Cyklosporín

Pokles expozície eltrombopagu sa pozoroval pri súbežnom podávaní s 200 mg a 600 mg cyklosporínu (inhibítor BCRP). Súbežné podávanie 200 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 25 % a $AUC_{0-\infty}$ o 18 %. Súbežné podávanie 600 mg cyklosporínu znížilo C_{max} eltrombopagu o 39 % a $AUC_{0-\infty}$ o 24 %. Úprava dávky eltrombopagu je povolená počas cyklu liečby na základe počtu trombocytov pacienta (pozri časť 4.2). Počet trombocytov sa má kontrolovať najmenej týždenne počas 2 až 3 týždňov, keď sa eltrombopag podáva súbežne s cyklosporínom. Dávku eltrombopagu môže byť potrebné zvýšiť na základe týchto stanovení počtu trombocytov.

Polyvalentné katióny (chelácia)

Medzi eltrombopagom a polyvalentnými katiónmi, akými sú železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, dochádza k chelácii. Podanie jednorazovej 75 mg dávky eltrombopagu s antacidom obsahujúcim polyvalentné katióny (1 524 mg hydroxidu hlinitého a 1 425 mg uhličitanu horečnatého) znížilo hodnotu $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 70 % (90 % IS: 64 %, 76 %) a C_{max} o 70 % (90 % IS: 62 %, 76 %). Eltrombopag sa má užívať minimálne dve hodiny pred alebo štyri hodiny po užití takých produktov, ako sú antacida, mliečne produkty alebo minerálne doplnky obsahujúce polyvalentné katióny, aby nedošlo k významnému zníženiu absorpcie eltrombopagu v dôsledku chelácie (pozri časti 4.2 a 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Súbežné podanie eltrombopagu s lopinavirom/ritonavikom môže spôsobiť zníženie koncentrácie eltrombopagu. Štúdia so 40 zdravými dobrovoľníkmi ukázala, že súbežné podanie jednorazovej 100 mg dávky eltrombopagu s opakovanou dávkou lopinaviru/ritonaviru 400/100 mg dvakrát denne malo za následok zníženie hodnoty $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 17 % (90 % IS: 6,6 %, 26,6 %). Preto sa má pri súbežnom podávaní eltrombopagu s lopinavirom/ritonavikom postupovať obozretne. Po začatí alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavikom sa má pozorne monitorovať počet krvných doštičiek, aby sa zaistila medicínsky náležitá úprava dávky eltrombopagu.

Inhibítory a induktory CYP1A2 a CYP2C8

Eltrombopag sa metabolizuje viacerými cestami zahŕňajúcimi CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 a UGT1A3 (pozri časť 5.2). Lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú jeden enzým, pravdepodobne významne neovplyvňujú plazmatické koncentrácie eltrombopagu, zatiaľ čo lieky, ktoré inhibujú alebo indukujú viaceré enzýmy, majú potenciál zvyšovať (napr. fluvoxamín) alebo znižovať (napr. rifampicín) koncentrácie eltrombopagu.

Inhibítory HCV proteázy

Výsledky farmakokinetickej (FK) štúdie liekových interakcií ukazujú, že súbežné podávanie opakovaných dávok bocepreviru 800 mg každých 8 hodín alebo telapreviru 750 mg každých 8 hodín s jednorazovou dávkou eltrombopagu 200 mg nezmenilo plazmatickú expozíciu eltrombopagu v klinicky významnej miere.

Lieky používané pri liečbe ITP

Lieky, ktoré sa spolu v kombinácii s eltrombopagom používali v klinických štúdiách v liečbe ITP boli kortikosteroidy, danazol a/alebo azatioprín, intravenózne imunoglobín (IVIG) a anti-D imunoglobín. Pri kombinovaní eltrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP je potrebné sledovať počet krvných doštičiek, aby sa predišlo presiahnutiu ich odporúčaného rozsahu (pozri časť 4.2).

Interakcia s jedlom

Podanie eltrombopagu vo forme tablety alebo prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika (napr. jedlo, ktoré zahŕňa mliečne produkty) významne znížilo hodnoty $AUC_{0-\infty}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme. Na druhej strane, podanie eltrombopagu 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po jedle s vysokým obsahom vápnika alebo s jedlom s nízkym obsahom vápnika [< 50 mg vápnika] nezmenilo expozíciu eltrombopagu v plazme v klinicky významnej miere (pozri časť 4.2).

Podanie jednorazovej 50 mg dávky eltrombopagu vo forme tablety so štandardnými vysokokalorickými raňajkami s vysokým obsahom tuku, ktoré zahŕňali mliečne produkty, znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 59 % a priemerné C_{max} o 65 %.

Podanie jednorazovej 25 mg dávky eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu s jedlom s vysokým obsahom vápnika a stredne vysokým obsahom tuku a kalórií znížilo priemerné $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu v plazme o 75 % a priemerné C_{max} o 79 %. Tento pokles expozície sa zmenšil, keď sa jednorazová 25 mg dávka eltrombopagu vo forme prášku na perorálnu suspenziu podala 2 hodiny pred jedlom s vysokým obsahom vápnika (priemerné $AUC_{0-\infty}$ sa znížilo o 20 % a priemerné C_{max} o 14 %).

Potraviny s nízkym obsahom vápnika (< 50 mg vápnika), vrátane ovocia, chudej šunky, hovädzieho mäsa a neobohatenej ovocnej šťavy (bez pridaného vápnika, horčička alebo železa), neobohateného sójového mlieka a neobohatených obilnín, nemali významný vplyv na expozíciu eltrombopagu v plazme, a to bez ohľadu na obsah kalórií a tuku (pozri časti 4.2 a 4.5).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití eltrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Revolade sa neodporúča užívať počas gravidity.

Ženy vo fertilnom veku/Antikonцепcia u mužov a žien

Revolade sa neodporúča u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa eltrombopag/metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Štúdie na zvieratách dokázali, že sa eltrombopag pravdepodobne vylučuje do materského mlieka (pozri časť 5.3); preto nie je možné vylúčiť riziko vznikajúce pre dojča. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu s Revolade sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Fertilita samcov alebo samíc potkanov nebola ovplyvnená pri expozíciách, ktoré boli porovnateľné s expozíciami dosahovanými u ľudí. Riziko pre ľudí však nemôže byť vylúčené (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Eltrombopag má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri posudzovaní schopnosti pacienta vykonávať činnosti, ktoré vyžadujú úsudok, motorické alebo kognitívne schopnosti, treba mať na pamäti klinický stav pacienta a profil nežiaducich reakcií na eltrombopag, vrátane závratov a nedostatočnej pozornosti.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Imunitná trombocytopenia u dospelých a pediatrických pacientov

Bezpečnosť Revolade sa stanovila u dospelých pacientov (N=763) súhrnne z dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdií TRA100773A a B, TRA102537 (RAISE) a TRA113765, v ktorých dostávalo 403 pacientov Revolade a 179 placebo, ako aj z údajov z ukončených otvorených štúdií (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) a TRA112940 (pozri časť 5.1). Pacienti dostávali skúšaný liek až 8 rokov (v EXTEND). Najvýznamnejšie závažné nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: nevoľnosť, hnačku, zvýšenú alanínaminotransferázu a bolesť chrbta.

Bezpečnosť Revolade u pediatrických pacientov (vo veku 1 až 17 rokov) s predtým liečenou ITP sa preukázala v dvoch štúdiách (N=171) (pozri časť 5.1). Štúdia PETIT2 (TRA115450) sa skladala z dvoch častí, bola dvojito zaslepená a otvorená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali Revolade (n=63) alebo placebo (n=29) až do 13 týždňov v randomizovanom období štúdie. Štúdia PETIT (TRA108062) sa skladala z troch častí s časovo rozloženými kohortami, bola otvorená a dvojito zaslepená, randomizovaná a kontrolovaná placebom. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 a dostávali Revolade (n=44) alebo placebo (n=21) až do 7 týždňov. Profil nežiaducich reakcií bol porovnateľný s profilom pozorovaným u dospelých, vyskytli sa aj niektoré ďalšie nežiaduce reakcie, ktoré sú v tabuľke nižšie označené znakom ♦. Najčastejšie nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov s ITP vo veku 1 roku a starších ($\geq 3\%$ a viac ako placebo) boli infekcie horných dýchacích ciest, nazofaryngitída, kašeľ, pyrexia, rinitída, bolesť brucha, orofaryngálna bolesť, bolesť zubov a výtok z nosa.

Trombocytopenia s infekciou HCV u dospelých pacientov

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 liečených eltrombopagom) a ENABLE 2 (TPL108390 n=805) boli randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované, multicentrické štúdie na stanovenie účinnosti a bezpečnosti Revolade u pacientov s trombocytopéniou s infekciou HCV, ktorí boli inak vhodní na začatie antivírusovej liečby. V štúdiách pri HCV pozostávala populácia pre stanovenie bezpečnosti zo všetkých randomizovaných pacientov, ktorí dostávali dvojito zaslepený skúšaný liek počas 2. časti ENABLE 1 (podávanie Revolade n=450, podávanie placebo n=232) a ENABLE 2 (podávanie Revolade n=506, podávanie placebo n=252). Pacienti sú analyzovaní podľa liečby, ktorú dostali (celková dvojito zaslepená populácia pre bezpečnosť, Revolade n=955 a placebo n=484). Najvýznamnejšie závažne nežiaduce reakcie boli hepatotoxicita a trombotické/tromboembolické príhody. Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u najmenej 10 % pacientov zahŕňali: bolesť hlavy, anémia, znížená chuť do jedla, kašeľ, nevoľnosť, hnačka, hyperbilirubinémia, alopecia, pruritus, myalgia, pyrexia, únava, chrípke podobné ochorenia, asténia, triaška a edém.

Ťažká aplastická anémia u dospelých pacientov

Bezpečnosť Revolade pri ťažkej aplastickej anémii sa hodnotila v otvorenej štúdií s jedným ramenom (N=43), v ktorej bolo 11 pacientov (26 %) liečených > 6 mesiacov a 9 pacientov (16 %) > 1 rok (pozri časť 5.1). Najčastejšie nežiaduce reakcie vyskytujúce sa aspoň u 10 % pacientov zahŕňali bolesť hlavy, závraty, kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea, nauzea, hnačka, bolesť brucha, zvýšené aminotransferázy, bolesť kĺbov, bolesť končatín, spazmus svalov, únava a pyrexia.

Zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie v štúdiách s dospelými pacientmi s ITP (N=763), v štúdiách s pediatrickými pacientmi s ITP (N=171), v štúdiách s pacientmi s HCV (N=1 520), v štúdiách s pacientmi s SAA (N=43) a z hlásení po uvedení na trh sú nižšie uvedené podľa triedy orgánových systémov podľa databázy MedDRA a podľa frekvencie. V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie na liek zoradené podľa frekvencie, najčastejšie reakcie ako prvé. Príslušná kategória frekvencie pre každú nežiaducu reakciu na liek sa zakladá na nasledujúcej konvencii (CIOMS III): veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$); neznáme (z dostupných údajov).

Štúdie s pacientmi s ITP

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Veľmi časté	Nazofaryngitída*, infekcia horných dýchacích ciest*
	Časté	Faryngitída, chrípka, orálny herpes, pneumónia, sinusitída, tonzilitída, infekcia dýchacích ciest, gingivitída
	Menej časté	Kožná infekcia
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Menej časté	Rektosigmoidálny karcinóm
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Anémia, eozinofília, leukocytóza, trombocytopénia, znížený hemoglobín, znížený počet bielych krviniek
	Menej časté	Anizocytóza, hemolytická anémia, myelocytóza, zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov, prítomnosť myelocytov, zvýšený počet trombocytov, zvýšený hemoglobín
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Hypersenzitivita
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Hypokaliémia, znížená chuť do jedla, zvýšenie kyseliny močovej v krvi
	Menej časté	Anorexia, dna, hypokalcémia
Psychické poruchy	Časté	Poruchy spánku, depresia
	Menej časté	Apatia, zmeny nálady, plačlivosť
Poruchy nervového systému	Časté	Parestézia, hypestézia, somnolencia, migréna
	Menej časté	Tremor, poruchy rovnováhy, dyzestézia, hemiparéza, migréna s aurou, periférna neuropatia, periférna zmyslová neuropatia, poruchy reči, toxická neuropatia, vaskulárna bolesť hlavy
Poruchy oka	Časté	Suché oko, neostré videnie, bolesť oka, zníženie zrakovej ostrosti
	Menej časté	Lentikulárne opacity, astigmatizmus, kortikálna katarakta, zvýšené slzenie, retinálna hemorágia, retinálna pigmentová epiteliopatia, poruchy zraku, abnormálne testy vizuálnej ostrosti, blefaritída, suchá keratokonjunktivitída
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Bolesť ucha, vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Menej časté	Tachykardia, akútny infarkt myokardu, kardiovaskulárne poruchy, cyanóza, sínusová tachykardia, predĺženie QT intervalu na elektrokardiograme
Poruchy ciev	Časté	Hlboká žilová trombóza, hematóm, návaly tepla
	Menej časté	Embolizmus, povrchová tromboflebitída, pocit tepla
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ*
	Časté	Bolesť v orofaryngálnej oblasti*, rinorea*
	Menej časté	Pľúcna embólia, infarkt pľúc, neprijemný pocit v nose, eflorescencie v orofaryngálnej oblasti, ochorenia prínosových dutín, syndróm spánkového apnoe
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vredy v ústach, bolesť zubov*, vracanie, bolesť brucha*, krvácanie z ústnej dutiny, plynatosť * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Sucho v ústach, glosodýnia, abdominálna citlivosť, zmena farby stolice, otrava jedlom, častá stolica, hemateméza, neprijemný pocit v ústnej dutine

Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie alanínaminotransferázy [†]
	Časté	Zvýšenie aspartátaminotransferázy [†] , hyperbilirubinémia, abnormálna funkcia pečene
	Menej časté	Cholestáza, hepatálna lézia, hepatitída, liekom indukované poškodenie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Exantém, alopecia, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, petechie
	Menej časté	Urtikária, dermatóza, studený pot, erytém, melanóza, poruchy pigmentácie, zmena sfarbenia kože, kožná exfoliácia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť chrbta
	Časté	Myalgia, spazmus svalov, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
	Menej časté	Svalová slabosť
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Proteinúria, zvýšenie kreatinínu v krvi, trombotická mikroangiopatia spojená so zlyhaním obličiek [‡]
	Menej časté	Zlyhanie obličiek, leukocytúria, lupusová nefritída, noktúria, zvýšenie urey v krvi, zvýšený pomer bielkovina/kreatinín v moči
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	Časté	Menorágia
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Pyrexia*, bolesť na hrudi, asténia * Veľmi časté pri ITP u detí
	Menej časté	Pocit tepla, krvácanie v mieste vpichu do cievy, pocit nervozity, zápal rany, celková nevoľnosť, pocit cudzieho telesa
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi
	Menej časté	Zvýšenie albumínu v krvi, zvýšenie celkových bielkovín, zníženie albumínu v krvi, zvýšenie pH moču
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté	Spálenie slnkom

♦ Ďalšie nežiaduce reakcie pozorované v pediatrických štúdiách (vek 1 až 17 rokov).

† Zvýšenia alanínaminotransferázy a aspartátaminotransferázy sa môžu vyskytnúť súčasne, hoci s nižšou frekvenciou.

‡ Skupinové označenie s preferovanými názvami akútne poškodenie obličiek a zlyhanie obličiek.

Štúdie s pacientmi s HCV (v kombinácii s antivírusovou liečbou interferónom a ribavirínom)

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	Časté	Infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, bronchitída, nazofaryngitída, chrípka, orálny herpes
	Menej časté	Gastroenteritída, faryngitída
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté	Zhubný nádor pečene
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté	Anémia
	Časté	Lymfopénia
	Menej časté	Hemolytická anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená chuť do jedla
	Časté	Hyperglykémia, nezvyčajný úbytok telesnej hmotnosti
Psychické poruchy	Časté	Depresia, úzkosť, porucha spánku
	Menej časté	Stav zmätenosti, agitovanosť
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat, porucha pozornosti, dysgeúzia, hepatálna encefalopatia, letargia, porucha pamäti, parestézia
Poruchy oka	Časté	Katarakta, sietnicové výpotky, suché oko, očný ikterus, sietnicové krvácanie
Poruchy ucha a labyrintu	Časté	Vertigo
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Palpitácie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ
	Časté	Dyspnoe, bolesť v orofaryngálnej oblasti, dyspnoe pri námahe, produktívny kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea, hnačka
	Časté	Vracanie, ascites, bolesť brucha, bolesť v hornej časti brucha, dyspepsia, sucho v ústach, zápcha, abdominálna distenzia, bolesť zubov, stomatitída, gastroezofágová refluxná choroba, hemoroidy, nepríjemný pocit v bruchu, ezofágové varixy
	Menej časté	Krvácanie z ezofágových varixov, gastritída, aftózna stomatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Hyperbilirubinémia, žltacka, liekom indukované poškodenie pečene
	Menej časté	Trombóza portálnej vény, zlyhanie pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté	Pruritus
	Časté	Exantém, suchosť kože, ekzém, pruritický exantém, erytém, hyperhidróza, generalizovaný pruritus, alopecia
	Menej časté	Kožná lézia, zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože, nočné potenie
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Myalgia
	Časté	Artralgia, svalové spazmy, bolesť chrbta, bolesť v končatine, bolesť kostrového svalstva, bolesť v kostiach
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté	Trombotická mikroangiopatia spojená s akútnym zlyhaním obličiek [†] , dyzúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Pyrexia, únava, ochorenie podobné chrípke, asténia, zimnica
	Časté	Podráždenosť, bolesť, celková nevoľnosť, reakcia v mieste vpichu, nekardiálna bolesť na hrudníku, edém, periférny edém
	Menej časté	Pruritus v mieste vpichu, exantém v mieste vpichu, neoríjenný pocit v hrudníku

Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi, znížená telesná hmotnosť, znížený počet bielych krviniek, zníženie hemoglobínu, znížený počet neutrofilov, zvýšená hodnota medzinárodného normalizovaného pomeru (INR), predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, zvýšenie glukózy v krvi, zníženie albumínu v krvi
	Menej časté	Predĺžený interval QT na elektrokardiograme

† Skupinové označenie s preferovanými názvami oligúria, zlyhanie obličiek a porucha funkcie obličiek

Štúdie s pacientmi s SAA

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Časté	Neutropénia, infarkt sleziny
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté	Pretiaženie železom, znížená chuť do jedenia, hypoglykémia, zvýšená chuť do jedenia
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť, depresia
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy, závrat
	Časté	Synkopa
Poruchy oka	Časté	Suché oko, katarakta, očný ikterus, neostré videnie, zhoršenie videnia, opacity v sklovci
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Veľmi časté	Kašeľ, orofaryngálna bolesť, rinorea
	Časté	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Hnačka, nauzea, krvácanie d'asienu, bolesť brucha
	Časté	Tvorba pľuzgierov na sliznici úst, bolesť v ústach, vracanie, nepríjemný pocit v bruchu, zápcha, abdominálna distenzia, dysfágia, zmena farby stolice, opuch jazyka, poruchy gastrointestinálnej motility, plynatosť
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi časté	Zvýšenie aminotransferáz
	Časté	Zvýšenie bilirubínu v krvi (hyperbilirubinémia), žltáčka
	Neznáme	Liekmi indukované poškodenie pečene* * Prípady liekmi indukovaného poškodenia pečene sa zaznamenali u pacientov s ITP a HCV.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté	Petechie, exantém, pruritus, urtikária, kožné lézie, makulárny výsev
	Neznáme	Zmena sfarbenia kože, hyperpigmentácia kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Bolesť kĺbov, bolesť v končatine, svalové spazmy
	Časté	Bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté	Chromatúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté	Únava, pyrexia, zimnica
	Časté	Asténia, periférny edém, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Trombotické/tromboembolické príhody (TEEs)

V rámci 3 kontrolovaných a 2 nekontrolovaných klinických štúdií u dospelých pacientov s ITP užívajúcich eltrombopag (n=446) sa u 17 pacientov vyskytlo 19 TEEs, ktoré zahŕňali (v poradí podľa klesajúceho výskytu) hlbokú žilovú trombózu (n=6), pľúcnu embóliu (n=6), akútny infarkt myokardu (n=2), mozgový infarkt (n=2), embóliu (n=1) (pozri časť 4.4).

V placebom kontrolovanej štúdií (n=288, Populácia pre analýzu bezpečnosti), po 2 týždňoch liečby, počas prípravy na invazívny zákrok, sa u 6 zo 143 (4 %) dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene liečených eltrombopagom vyskytlo 7 TEEs v portálnom žilovom systéme a u 2 zo 145 (1 %) pacientov v placebovej skupine sa vyskytli 3 TEEs. U piatich zo 6 pacientov liečených eltrombopagom sa vyskytla TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l.

U pacientov, u ktorých sa vyskytla TEE, s výnimkou TEE pri počte krvných doštičiek > 200 000 μ l, sa nezistili žiadne špecifické rizikové faktory (pozri časť 4.4).

V kontrolovaných štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV (n=1 439) sa TEEs vyskytli u 38 z 955 pacientov (4 %) liečených eltrombopagom a u 6 zo 484 pacientov (1 %) v placebovej skupine. Trombóza portálnej vény bola najčastejšou TEE v oboch liečebných skupinách (2 % výskyt u pacientov liečených eltrombopagom oproti < 1 % výskytu pri placebe) (pozri časť 4.4). Pacienti s nízkou hladinou albumínu (\leq 35 g/l) alebo MELD skóre \geq 10 mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s pacientmi s vyššou hladinou albumínu; pacienti vo veku \geq 60 rokov mali 2-násobne vyššie riziko TEEs v porovnaní s mladšími pacientmi.

Dekompenzácia pečene (použitie s interferónom)

Pacienti s chronickou HCV a cirhózou môžu byť vystavení riziku dekompenzácie pečene, keď podstupujú liečbu alfa interferónom. V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s trombocytopenickými pacientmi s HCV bola dekompenzácia pečene (ascites, hepatálna encefalopatia, krvácanie z varixov, spontánna bakteriálna peritonitída) hlásená častejšie v skupine liečenej eltrombopagom (11 %) ako v placebovej skupine (6 %). Pacienti s nízkou východiskovou hladinou albumínu (\leq 35 g/l) alebo s východiskovým MELD skóre \geq 10 mali 3-násobne vyššie riziko dekompenzácie pečene a zvýšené riziko fatálnej nežiaducej udalosti v porovnaní s pacientmi s menej pokročilým ochorením pečene. Eltrombopag sa má podávať takýmto pacientom až po dôkladnom zvážení očakávaných prínosov v porovnaní s rizikami. Pacienti s týmito charakteristikami majú byť pozorne sledovaní kvôli prejavom a príznakom dekompenzácie pečene (pozri časť 4.4).

Hepatotoxicita

V kontrolovaných klinických štúdiách eltrombopagu pri chronickej ITP sa pozorovali zvýšenia ALT, AST a bilirubínu v sére (pozri časť 4.4).

Tieto nálezy boli väčšinou málo závažné (1.-2. stupeň), reverzibilné a nesprevádzali ich klinicky významné príznaky, ktoré by indikovali poruchu funkcie pečene. V rámci 3 placebom kontrolovaných štúdií s dospelými pacientmi s chronickou ITP bola pri pečeneových testoch u 1 pacienta z placebovej skupiny a u 1 pacienta zo skupiny liečenej eltrombopagom zaznamenaná abnormalita pečene 4. stupňa. V dvoch placebom kontrolovaných štúdiách s pediatrickými pacientmi (vo veku 1 až 17 rokov) s chronickou ITP boli hodnoty ALT \geq 3-násobok ULN hlásené u 4,7 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 0 % pacientov v skupine placebo.

V 2 kontrolovaných klinických štúdiách s pacientmi s HCV boli hodnoty ALT alebo AST ≥ 3 -násobok ULN hlásené u 34 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 38 % pacientov v skupine placebo. U väčšiny pacientov, ktorí dostávajú eltrombopag v kombinácii s liečbou peginterferónom/ribavirínom, vznikne nepriama hyperbilirubinémia. Hodnota celkového bilirubínu $\geq 1,5$ -násobok ULN bola celkovo hlásená u 76 % pacientov v skupine eltrombopagu a u 50 % pacientov v skupine placebo.

V štúdií monoterapie fázy II s jedným ramenom pri rezistentnej SAA boli hlásené ALT alebo AST >3 -násobok ULN súčasne s celkovým (nepriamym) bilirubínom $>1,5$ -násobok ULN u 5 % pacientov. Celkový bilirubín $>1,5$ -násobok ULN sa vyskytol u 14 % pacientov.

Trombocytopenia nasledujúca po ukončení liečby

V 3 kontrolovaných klinických štúdiách zameraných na ITP boli po ukončení liečby zaznamenané prechodné zníženia počtu krvných doštičiek na hladiny nižšie v porovnaní so začiatočnými u 8 % pacientov liečených eltrombopagom a u 8 % pacientov v placebovej skupine (pozri časť 4.4).

Zvýšený retikulín v kostnej dreni

Počas klinického programu nebol u pacientov získaný žiadny dôkaz o klinicky významných abnormalitách kostnej drene alebo o klinických nálezoch, ktoré by mohli spôsobiť dysfunkciu kostnej drene. U malého počtu pacientov s ITP došlo k ukončeniu liečby eltrombopagom kvôli nálezu retikulínu v kostnej dreni (pozri časť 4.4).

Cytogenetické abnormality

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu pri rezistentnej SAA so začiatočnou dávkou 50 mg/deň (zvyšovanou každé 2 týždne na maximum 150 mg/deň) (ELT112523) sa výskyt nových cytogenetických abnormalít pozoroval u 17,1 % dospelých pacientov [7/41 (pričom 4 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Medián času účasti v štúdií do cytogenetickej abnormality bol 2,9 mesiaca.

V klinickej štúdií fázy II eltrombopagu v dávke 150 mg/deň (s príslušnými úpravami súvisiacimi s etnickou príslušnosťou alebo vekom) u pacientov s rezistentnou SAA (ELT116826) sa pozoroval výskyt nových cytogenetických abnormalít u 22,6 % dospelých pacientov [7/31 (pričom 3 z nich mali zmeny chromozómu 7)]. Všetkých 7 pacientov malo normálny východiskový cytogenetický nález. Šesť pacientov malo cytogenetickú abnormalitu po 3. mesiaci liečby eltrombopagom a jeden pacient mal cytogenetickú abnormalitu po 6. mesiaci.

Hematologické malignity

V otvorenej štúdií s jedným ramenom u pacientov s SAA bol po liečbe eltrombopagom 3 (7 %) pacientom diagnostikovaný MDS, v dvoch prebiehajúcich štúdiách (ELT116826 a ELT116643), bol 1/28 (4 %) a 1/62 (2 %) pacientov diagnostikovaný MDS alebo AML v každej štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

V prípade predávkovania sa môže nadmerne zvýšiť počet krvných doštičiek a viesť k trombotickým/tromboembolickým ťažkostiam. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné zvážiť perorálne podanie prípravku obsahujúceho kation kovu, napríklad preparáty vápnika, hliníka alebo horčíka, aby došlo k chelácii eltrombopagu, a tak k obmedzeniu vstrebávania. Je dôležité podrobne sledovať počet krvných doštičiek. Liečba eltrombopagom sa musí obnoviť v súlade s odporúčaniami ohľadne dávkovania a podávania (pozri časť 4.2).

V rámci klinických štúdií bolo zaznamenané jedno predávkovanie, kedy pacient užil 5 000 mg eltrombopagu. Zaznamenané nežiaduce reakcie zahŕňali mierne vyrážky, prechodnú bradykardiu, zvýšenie ALT a AST a únavu. Hladiny pečenej enzýmov nameraných v čase medzi 2. a 18. dňom po užití vyvrcholili na 1,6-násobok normálnej sérovej hladiny (ULN) pri AST a 3,9-násobok ULN pri ALT a celkový bilirubín na 2,4-násobok ULN. Počet krvných doštičiek bol 672 000/ μ l v 18. deň po užití a maximálny počet krvných doštičiek bol 929 000/ μ l. Všetky prípady boli vyriešené dodatočne bez následnej liečby.

Pretože eltrombopag nie je dostatočne vylučovaný obličkami a veľmi pevne sa viaže na proteíny v plazme, hemodialýza sa nepokladá za účinnú metódu na zlepšenia vylučovania eltrombopagu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká. ATC kód: B02BX 05.

Mechanizmus účinku

TPO (trombopoetín) je hlavný cytokín podieľajúci sa na regulácii megakaryopoézy a na tvorbe krvných doštičiek a tiež endogénny ligand receptora pre trombopoetín (TPO-R). Eltrombopag sa viaže na transmembránovú doménu ľudského TPO-R a aktivuje signálne kaskády podobné, nie však identické s tými u endogénneho trombopoetínu (TPO), pričom vedie k proliferácii a diferenciácii z progenitorových buniek kostnej drene.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie zamerané na imunitnú (primárnu) trombocytopéniu (ITP)

Dve randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie RAISE (TRA102537) a TRA100773B fázy III a dve otvorené („open-label“) štúdie REPEAT (TRA108057) a EXTEND (TRA105325) vyhodnotili bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u dospelých pacientov s už liečenou ITP. Celkovo bol eltrombopag podávaný 277 pacientom s ITP počas minimálne 6 mesiacov a 202 pacientom počas minimálne 1 roka. V štúdiu TAPER (CETB115J2411) fázy II s jedným ramenom sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu a schopnosť udržať odpoveď po prerušení liečby u 105 dospelých pacientov s ITP u ktorých došlo k relapsu alebo nereagovali na liečbu kortikoidmi v prvej línii.

Dvojito zaslepené placebo kontrolované štúdie

RAISE:

Randomizovaných bolo 197 pacientov s ITP v pomere 2:1, eltrombopag (n=135) ku placebo (n=62) a randomizácia bola stratifikovaná podľa toho, či pacient podstúpil splenektómiu, podľa liekov užívaných na ITP na začiatku štúdie a podľa počtu krvných doštičiek na začiatku štúdie. Dávka eltrombopagu bola upravovaná počas 6 mesiacov liečby na základe individuálnych počtov krvných doštičiek. U všetkých pacientov bola počiatočná dávka eltrombopagu 50 mg. Po 29. dni až do konca liečby bolo 15 až 28 % pacientov liečených ≤ 25 mg dávkou eltrombopagu a 29 až 53 % pacientov bola liečených 75 mg dávkou.

Pacientom bolo navyše umožnené zníženie užívania sprievodnej ITP liečby a bola im k dispozícii záchranná liečba podľa miestnych štandardov starostlivosti. Viac ako polovica všetkých pacientov v každej liečenej skupine podstúpila ≥ 3 predchádzajúce liečby ITP a 36 % pacientov pred liečbou podstúpilo splenektómiu.

Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 16 000/ μ l v oboch liečených skupinách a v skupine liečenej eltrombopagom pretrvali počty počínajúc 15. dňom liečby nad 50 000/ μ l pri všetkých návštevách; na rozdiel od placebovej skupiny, kde pretrvali počas celej štúdie priemerné počty krvných doštičiek < 30 000/ μ l.

Odpoveď v počte krvných doštičiek od 50 000-400 000/ μ l počas 6 mesiacov liečby, bez potreby záchranej liečby sa dosiahla u signifikantne vyššieho počtu eltrombopagom liečených pacientov, $p < 0,001$. Päťdesiatštyri percent pacientov v skupine liečenej eltrombopagom a 13 % pacientov v placebovej skupine dosiahlo takúto odpoveď po 6 týždňoch liečby. Podobná odpoveď počtu krvných doštičiek pretrvala počas celej štúdie, s 52 % a 16 % pacientov odpovedajúcimi na konci 6-mesačnej liečby.

Tabuľka 4 Výsledky sekundárnych cieľov účinnosti z RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Hlavné sekundárne ciele		
Celkový počet týždňov, počas ktorých boli počty krvných doštičiek ≥ 50 000-400 000/ μ l, Priemer (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienti s ≥ 75 % výsledkov v cieľovom rozsahu (50 000 až 400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -hodnota ^a	$< 0,001$	
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,012	
Pacienti, u ktorých sa vyskytlo krvácanie (2.-4. stupňa WHO/SZO) počas 6 mesiacov liečby, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,002	
Pacienti vyžadujúci záchrannú liečbu, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,001	
Pacienti podstupujúci liečbu ITP na začiatku (n)	63	31
Pacienti, ktorí sa pokúsili zredukovať/ukončiť počiatočnú liečbu, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -hodnota ^a	0,016	

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

b Z celkového počtu 63 pacientov sa u 21 pacientov (33 %) liečených eltrombopagom, ktorí dostávali lieky na ITP pri vstupe do štúdie, všetky lieky na ITP natrvalo vysadili.

Na začiatku sa zaznamenalo krvácanie (1.-4. stupňa WHO/SZO) u viac ako 70 % pacientov s ITP z každej liečebnej skupiny a u viac ako 20 % sa zaznamenalo klinicky závažné krvácanie (2. - 4. stupňa WHO/SZO). Percento pacientov užívajúcich eltrombopag s krvácaním (1. - 4. stupňa WHO/SZO) a klinicky závažným krvácaním (2.-4. stupňa) sa znížilo o približne 50 % v porovnaní so stavom na začiatku liečby už po 15. dni a pretrvalo až do konca 6-mesačnej liečby.

TRA100773B:

Primárnym cieľom účinnosti bolo percento respondentov, definovaných ako pacienti s ITP, u ktorých stúpol počet krvných doštičiek z $<30\,000/\mu\text{l}$ na $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ v 43. deň; pacienti, ktorí štúdiu predčasne ukončili vzhľadom na počet krvných doštičiek $>200\,000/\mu\text{l}$ boli považovaní za respondentov, tí ktorí prerušili liečbu pre akýkoľvek iný dôvod neboli považovaní za respondentov bez ohľadu na počet krvných doštičiek. Celkovo 114 pacientov s už liečenou ITP bolo randomizovaných v pomere 2:1, eltrombopag (n=76) k placebo (n=38).

Tabuľka 5 Výsledky účinnosti z TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Hlavné primárne ciele		
Pacienti vhodní na analýzu účinnosti, n	73	37
Pacienti s počtom krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po maximálne 42 dňoch dávkovania (v porovnaní s pôvodným počtom $<30\,000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> hodnota ^a	<0,001	
Hlavné sekundárne ciele		
Pacienti, u ktorých sa hodnotil výskyt krvácania deň 43, n	51	30
Krvácanie (1.-4. stupeň WHO/SZO) n (%)	20 (39)	18(60)
<i>p</i> hodnota ^a	0,029	

a Logistický model regresie upravený pre premenné stratifikácie podľa zvolenej randomizácie

V oboch štúdiách - RAISE a TRA100773B bola odpoveď na liečbu eltrombopagom v porovnaní s placebom podobná bez ohľadu na užívanie liekov na ITP, status splenektómie a počet krvných doštičiek ($\leq 15\,000/\mu\text{l}$, $>15\,000/\mu\text{l}$) na začiatku pri randomizácii.

V štúdiách RAISE a TRA100773B v podskupine pacientov s ITP s počtom krvných doštičiek na začiatku liečby $\leq 15\,000/\mu\text{l}$, priemerné hodnoty počtu krvných doštičiek nedosiahli cieľovú úroveň ($>50\,000/\mu\text{l}$), hoci v oboch štúdiách 43 % týchto pacientov liečených eltrombopagom odpovedalo po 6 týždňoch liečby. Okrem toho v štúdiu RAISE 42 % pacientov s počtom krvných doštičiek $\leq 15\,000/\mu\text{l}$ na začiatku liečby liečených eltrombopagom odpovedalo na konci 6-mesačného obdobia liečby. Štyridsiatimdvom až 60 % eltrombopagom liečených pacientov v štúdiu RAISE bolo podávaných 75 mg od 29. dňa až do konca liečby.

Otvorené nekontrolované štúdie

REPEAT (TRA108057):

Táto otvorená („open-label“) štúdia opakovanej dávky (3 cykly po 6 týždňov liečby, nasledované 4 týždňami bez liečby) ukázala, že epizodické užívanie eltrombopagu v niekoľkých líniách liečby nespôsobilo žiadnu stratu odpovede na túto liečbu.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag bol podávaný 302 pacientom s ITP v rámci tejto otvorenej („open-label“) rozšírenej štúdie, 218 pacientov podstúpilo ročnú liečbu, 180 podstúpilo dvojročnú liečbu, 107 pacientov bolo liečených 3 roky, 75 pacientov bolo liečených 4 roky, 34 pacientov bolo liečených 5 rokov a 18 pacientov bolo liečených 6 rokov. Priemerný počet krvných doštičiek na začiatku liečby bol 19 000/ μ l pred prvým užitím eltrombopagu. Priemerné počty krvných doštičiek po 1, 2, 3, 4, 5, 6 a 7 rokoch pokračovania v štúdiu boli 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l a 76 000/ μ l, v tomto poradí.

TAPER (CETB115J2411):

Toto bola štúdia fázy II s jedným ramenom vrátane pacientov s ITP liečených eltrombopagom po zlyhaní liečby kortikoidmi v prvej línii, bez ohľadu na čas stanovenia diagnózy. Celkovo 105 pacientov bolo zaradených do štúdie a začalo liečbu eltrombopagom v dávke 50 mg raz denne (25 mg raz denne pre pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu). Dávka eltrombopagu sa počas liečebného obdobia upravovala na základe individuálneho počtu krvných doštičiek s cieľom dosiahnuť počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l.

Zo 105 pacientov ktorí boli zaradení do štúdie a ktorí dostali aspoň jednu dávku eltrombopagu ukončilo liečbu 69 pacientov (65,7%) a 36 pacientov (34,3%) predčasne ukončilo liečbu.

Analýza trvalej odpovede po liečbe

Primárnym koncovým ukazovateľom bol podiel pacientov s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca. Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l a udržali si počet krvných doštičiek okolo 100 000/ μ l počas 2 mesiacov (žiadene počet pod 70 000/ μ l) boli vhodní na postupné vysadzovanie eltrombopagu a ukončenie liečby. Za dosiahnutie získania trvalej odpovede po liečbe sa považuje schopnosť pacienta udržať počet krvných doštičiek \geq 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby a to počas obdobia postupného vysadzovania a po ukončení liečby do 12. mesiaca.

Trvanie znižovania dávky bolo individuálne v závislosti od počiatocnej dávky a odpovede pacienta. Na základe schémy znižovania dávky sa odporúčalo znižovanie dávky o 25 mg každé 2 týždne pokiaľ bol počet krvných doštičiek stabilný. Po znížení dennej dávky na 25 mg počas 2 týždňov sa dávka 25 mg podávala len každý druhý deň počas 2 týždňov až do ukončenia liečby. U pacientov východo/juhovýchodoázijského pôvodu sa znižovanie dávky vykonávalo v menších zníženiach a to 12,5 mg každý druhý týždeň. Ak sa vyskytol relaps (definovaný ako počet krvných doštičiek $<$ 30 000/ μ l), ponúkol sa pacientom nový cyklus liečby eltrombopagom v príslušnej počiatocnej dávke.

Osemdesiatdeväť pacientov (84,8%) dosiahlo úplnú odpoveď (počet krvných doštičiek \geq 100 000/ μ l) (krok 1, tabuľka 6) a 65 pacientov (61,9%) si udržalo úplnú odpoveď najmenej 2 mesiace, pričom počet krvných doštičiek neklesol pod 70 000/ μ l (krok 2, tabuľka 6). U štyridsaťštyri pacientov (41,9%) bolo možné postupne vysadiť eltrombopag až do prerušenia liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek \geq 30 000/ μ l bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 3, tabuľka 6).

Štúdia dosiahla primárny cieľ tým, že sa preukázalo, že eltrombopag dokázal navodiť trvalú odpoveď po prerušení liečby do 12. mesiaca u 32 zo 105 zaradených pacientov (30,5%; $p < 0,0001$; 95% IS: 21,9; 40,2) bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 4, tabuľka 6). Do 24. mesiaca, 20 zo 105 zaradených pacientov (19,0%; 95% IS: 12,0; 27,9) udržalo trvalú odpoveď po liečbe bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby (krok 5, tabuľka 6)..

Priemerná dĺžka trvalej odpovede po prerušení liečby do 12. mesiaca bola 33,3 týždňov (min-max: 4-51) a medián trvania trvalej odpovede po prerušení liečby do 24. mesiaca bola 88,6 týždňov (min-max: 57-107).

Po postupnom vysadení a prerušení liečby eltrombopagom došlo u 12 pacientov k strate odpovede, 8 z nich znovu obnovilo liečbu eltrombopagom a u 7 došlo k obnoveniu odpovede.

Počas 2-ročného sledovania sa u 6 zo 105 pacientov (5,7%) vyskytli tromboembolické príhody, z ktorých sa u 3 pacientov (2,9%) vyskytla hlboká žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla povrchová žilová trombóza, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla trombóza kavernózneho sínusu, u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla cerebróvaskulárna príhoda a u 1 pacienta (1,0%) sa vyskytla pľúcna embólia. U 4 pacientov zo 6 sa vyskytli tromboembolické príhody 3. a vyššieho stupňa, ktoré boli hlásené a u 4 pacientov sa vyskytla tromboembolická príhoda, ktorá bola hlásená ako závažná. Neboli hlásené žiadne smrteľné príhody.

Zo 105 pacientov sa u dvadsiatich (19,0%) vyskytli počas liečby pred začatím postupného vysadenia mierne až závažné udalosti krvácania. U piatich zo 65 pacientov (7,7%) ktorí začali s postupným vysadením, sa vyskytli mierne až mierne závažné udalosti krvácania počas znižovania dávky. Počas znižovania dávky sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U dvoch zo 44 pacientov (4,5%), ktorí postupne vysadili a prerušili liečbu eltrombopagom, sa po prerušení liečby do 12. mesiaca vykytli mierne až stredne závažné udalosti krvácania. Počas tohto obdobia sa nevyskytli žiadne závažné udalosti krvácania. U žiadneho z pacientov, ktorí ukončili liečbu eltrombopagom a vstúpili do druhého roka sledovania sa nevyskytla udalosť krvácania počas druhého roka. Počas dvojročného sledovania boli hlásené dve fatálne udalosti intrakraniálneho krvácania. Obe udalosti sa vyskytli počas liečby a nie počas postupného vysadzovania. Tieto udalosti sa nepovažovali za súvisiace s liečbou v rámci štúdie.

Analýza celkovej bezpečnosti je v súlade s údajmi, ktoré boli hlásené predtým a hodnotenie prínosu a rizika ostalo nezmenené pri použití eltrombopagu u pacientov s ITP.

Tabuľka 6 Percento pacientov s trvalou odpoveďou po ukončení liečby po 12 mesiacoch a 24 mesiacoch (kompletný analyzovaný súbor) v TAPER

	Všetci pacienti N=105		Testovanie hypotéz	
	n (%)	95% IS	p-hodnota	Zamietnutie H0
Krok 1: Pacienti ktorí dosiahli počet krvných doštičiek $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ aspoň raz	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Krok 2: Pacienti ktorí udržali stabilný počet krvných doštičiek počas 2 mesiacov po dosiahnutí $100\ 000/\mu\text{l}$ (žiadnen počet pod $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Krok 3: Pacienti u ktorých bolo možné postupne vysadiť liečbu eltrombopagom po prerušení liečby pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Krok 4: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Áno
Krok 5: Pacienti s trvalou odpoveďou po liečbe do 12. a do 24. mesiaca pri zachovaní počtu krvných doštičiek $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ bez udalostí krvácania alebo použitia záchranej liečby	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		

N: Celkový počet pacientov v liečebnej skupine. Toto je menovateľ percentuálneho (%) výpočtu.

n: Počet pacientov v zodpovedajúcej kategórii.

95% IS pre rozdelenie frekvencií bolo vypočítané pomocou Clopper-Pearsonovej metódy. Clopper-Pearsonovej metóda bola použitá na testovanie či percento responderov bolo $>15\%$. IS a p-hodnoty boli hlásené.

* Označuje štatistickú významnosť (jednostrannú) na 0.05 stupňa.

Výsledky odpovedí na základe analýz liečby podľa času od stanovenia diagnózy ITP

U n=105 pacientov sa vykonala ad-hoc analýza podľa času stanovenia diagnózy ITP s cieľom vyhodnotiť odpoveď na eltrombopag v štyroch rôznych kategóriách podľa času stanovenia diagnózy ITP (novodiagnostikovaná ITP <3 mesiace, perzistentná ITP 3 až <6 mesiacov, perzistentná ITP 6 až ≤12 mesiacov, a chronická ITP >12 mesiacov). 49% pacientov (n=51) malo ITP diagnostikovanú <3 mesiace, 20% (n=21) od 3 do <6 mesiacov, 17% (n=18) od 6 do ≤12 mesiacov a 14% (n=15) viac ako >12 mesiacov.

Do dátumu ukončenia zberu údajov (22.október 2021), dostávali pacienti eltrombopag priemerne (Q1-Q3) v trvaní 6,2 mesiaca (2,3-12,0 mesiaca). Priemerné východiskové hodnoty počtu krvných doštičiek (Q1-Q3) boli 16 000/μl (7 800-28 000/μl).

Odpoveď v počte krvných doštičiek definovaná ako počet krvných doštičiek ≥50 000/μl aspoň raz do 9.týždňa bez potreby záchranej liečby sa dosiahla 84% (95% IS: 71% do 93%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 91% (95% IS: 70% do 99%) a 94% (95% IS: 73% do 100%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), a u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera úplnej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek ≥100 000/μl aspoň raz do 9. týždňa bez potreby záchranej liečby, bola 75% (95% IS: 60% do 86%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 76% (95% IS: 53% do 92%) a 72% (95% IS: 47% do 90%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), u 87% (95% IS: 60% do 98%) u pacientov s chronickou ITP.

Miera trvalej odpovede, definovaná ako počet krvných doštičiek ≥50 000/μl počas najmenej 6 z 8 nasledujúcich hodnotení bez potreby záchranej liečby počas prvých 6 mesiacov štúdie, bola 71% (95% IS: 56% do 83%) u novodiagnostikovaných pacientov s ITP, 81% (95% IS: 58% do 95%) a 72% (95% IS: 47% do 90.3%) u pacientov s perzistentnou ITP (t.j. s diagnózou ITP trvajúcou od 3 do <6 mesiacov a od 6 do ≤12 mesiacov, v uvedenom poradí), a 80% (95% IS: 52% do 96%) u pacientov s chronickou ITP.

Pri hodnotení pomocou WHO škály krvácania bol pomer bez krvácania v 4. týždni medzi novodiagnostikovanými pacientmi a pacientmi s perzistentnou ITP v rozmedzí od 88% to 95% v porovnaní s 37% do 57% na začiatku liečby. Pri pacientoch s chronickou ITP to bolo 93% v porovnaní so 73% na začiatku liečby.

Bezpečnosť eltrombopagu bola konzistentná vo všetkých kategóriách ITP a bola v súlade s jeho známym bezpečnostným profilom.

Neboli vykonané žiadne klinické skúšania porovnávajúce eltrombopag oproti iným liečebným možnostiam (napr. splenektómia). Pred začatím liečby je potrebné zvážiť bezpečnosť eltrombopagu pri dlhodobom užívaní.

Pediatriká populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Bezpečnosť a účinnosť eltrombopagu u pediatrických pacientov sa skúmala v dvoch štúdiách.

TRA115450 (PETIT2):

Primárnym koncovým bodom bolo udržanie odpovede, definované ako podiel pacientov dostávajúcich eltrombopag, v porovnaní s placebom, dosiahnutie počtu krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ po dobu najmenej 6 z 8 týždňov (v prípade absencie záchranej liečby), medzi 5. až 12. týždňom počas dvojito zaslepeného randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná chronická ITP aspoň 1 rok a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP alebo neschopní pokračovať inou liečbou ITP zo zdravotných dôvodov a mali počet krvných doštičiek $<30\,000/\mu\text{l}$. Deväťdesiatdva pacientov bolo randomizovaných do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag (n=63) alebo placebo (n=29). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (40 %), v porovnaní s pacientami s placebom (3 %), dosiahol primárny koncový bod (pomer pravdepodobnosti: 18,0 [95 % IS: 2,3; 140,9] $p<0,001$), ktorý bol podobný vo všetkých troch vekových skupinách (tabuľka 7).

Tabuľka 7 Miera pretrvávajúcej odpovede krvných doštičiek podľa vekových skupín u pediatrických pacientov s chronickou ITP

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

Štatisticky menej pacientov s eltrombopagom potrebovalo záchrannú liečbu v priebehu obdobia randomizácie v porovnaní s pacientami s placebom (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p=0,032$).

Na začiatku liečby 71 % pacientov v skupine s eltrombopagom a 69 % v skupine s placebom nehlásilo žiadne krvácanie (1.-4. stupňa WHO). V 12. týždni sa podiel pacientov s eltrombopagom, ktorí nehlásili žiadne krvácanie, znížil na polovicu východiskovej hodnoty (36 %). Pre porovnanie v 12. týždni 55 % pacientov s placebom nehlásilo žiadne krvácanie.

Pacienti mali povolené znížiť alebo prerušiť východiskovú liečbu ITP len počas otvorenej fázy štúdie a 53 % (8/15) pacientov bolo schopných znížiť (n=1) alebo prerušiť (n=7) východiskovú liečbu ITP, hlavne kortikosteroidy, a to bez potreby záchranej liečby.

TRA108062 (PETIT):

Primárnym koncovým bodom bol podiel pacientov dosahujúcich počet krvných doštičiek $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ aspoň raz medzi 1. a 6. týždňom randomizovaného obdobia. Pacientom bola diagnostikovaná ITP po dobu aspoň 6 mesiacov a boli refraktérni alebo relapsujúci aspoň na jednu predchádzajúcu liečbu ITP s počtom krvných doštičiek $<30\,000/\mu\text{l}$ (n=67). Počas obdobia randomizácie v štúdiu boli pacienti randomizovaní do troch vekových skupinových vrstiev (2:1) na eltrombopag (n=45) alebo placebo (n=22). Dávka eltrombopagu mohla byť upravená na základe individuálneho počtu krvných doštičiek.

Celkovo významne väčší podiel pacientov s eltrombopagom (62 %) v porovnaní s pacientami s placebom (32 %) dosiahol primárny koncový bod (pomer pravdepodobnosti: 4,3 [95 % IS: 1,4; 13,3] $p=0,011$).

V štúdií PETIT 2 sa pretrvanie odpovede u 50 % pacientov, ktorí na začiatku odpovedali na liečbu, pozorovalo počas 20 z 24 týždňov, v štúdií PETIT počas 15 z 24 týždňov.

Štúdie zamerané na trombocytopéniu súvisiacu s chronickou hepatitídou C

Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu v liečbe trombocytopénie u pacientov s infekciou HCV boli hodnotené v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách. V štúdií ENABLE 1 sa na antivírusovú liečbu použil peginterferón alfa-2a plus ribavirín a v štúdií ENABLE 2 sa použil peginterferón alfa-2b plus ribavirín. Pacienti nedostávali priamo pôsobiace antivirotiká. Do oboch štúdií boli zaradení pacienti s počtom krvných doštičiek $<75\,000/\mu\text{l}$ a boli stratifikovaní podľa počtu krvných doštičiek ($<50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ až $<75\,000/\mu\text{l}$), podľa hladiny HCV RNA ($<800\,000\text{ IU/ml}$ a $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) pri skríningu a podľa genotypu HCV (genotyp 2/3 a genotyp 1/4/6).

Východiskové charakteristiky ochorenia boli v oboch štúdiách podobné a zodpovedali populácii pacientov s HCV a kompenzovanou cirhózou. Väčšina pacientov mala HCV genotyp 1 (64 %) a premostujúcu fibrózu/cirhózu. Tridsaťjeden percent pacientov podstúpilo predchádzajúcu liečbu HCV, predovšetkým pegylovaným interferénom plus ribavirínom. Medián východiskového počtu krvných doštičiek bol $59\,500/\mu\text{l}$ v oboch liečebných skupinách: 0,8 %, 28 % a 72 % pacientov zaradených do štúdie malo počet krvných doštičiek $<20\,000/\mu\text{l}$, $<50\,000/\mu\text{l}$ a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, v uvedenom poradí.

Štúdie pozostávali z dvoch fáz - z fázy pred antivírusovou liečbou a z fázy s antivírusovou liečbou. Vo fáze pred antivírusovou liečbou dostávali pacienti otvorenú liečbu eltrombopagom s cieľom zvýšiť počet krvných doštičiek na $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ v štúdií ENABLE 1 a na $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ v štúdií ENABLE 2. Medián času do dosiahnutia cieľového počtu krvných doštičiek $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) alebo $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) bol 2 týždne.

V oboch štúdiách bola primárnym cieľom účinnosti trvalá virologická odpoveď (SVR), definovaná ako percentuálny podiel pacientov s nedetegovateľnou hladinou HCV-RNA po 24 týždňoch od ukončenia plánovaného obdobia liečby.

V oboch štúdiách s pacientmi s HCV sa SVR dosiahla u významne vyššieho podielu pacientov liečených eltrombopagom ($n=201$, 21 %) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($n=65$, 13 %) (pozri tabuľku 8). Zlepšenie podielu pacientov, ktorí dosiahli SVR, bolo konzistentné naprieč všetkými podskupinami v randomizačných vrstvách (východiskový počet krvných doštičiek ($<50\,000$ vs. $>50\,000$), vírusová záťaž ($<800\,000\text{ IU/ml}$ vs. $\geq 800\,000\text{ IU/ml}$) a genotyp (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabuľka 8 Virologická odpoveď u pacientov s HCV v štúdiách ENABLE 1 a ENABLE 2

	Súhrnné údaje		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienti, ktorí dosiahli cieľový počet krvných doštičiek a začali antivírusovú liečbu ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Celkový počet pacientov zaradených do fázy s antivírusovou liečbou	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% pacientov, ktorí dosiahli virologickú odpoveď^d					
Celková SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotyp HCV RNA</i>						
Genotyp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotyp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Hladina albumínu^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD skóre^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2a (180 µg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 200 mg perorálne denne, rozdelených do 2 dávok)
- b Eltrombopag podávaný v kombinácii s peginterferónom alfa-2b (1,5 µg/kg jedenkrát týždenne počas 48 týždňov pri genotype 1/4/6; počas 24 týždňov pri genotype 2/3) plus ribavirínom (800 až 1 400 mg perorálne, rozdelených do 2 dávok)
- c Cieľový počet krvných doštičiek bol ≥90 000/µl v ENABLE 1 a ≥100 000/µl v ENABLE 2. V štúdiu ENABLE 1 bolo 682 pacientov randomizovaných do fázy s antivírusovou liečbou; ale 2 pacienti odvolali súhlas s účasťou na štúdiu predtým, ako začali dostávať antivírusovú liečbu.
- d *p* hodnota <0,05 pre eltrombopag oproti placebo
- e 64 % pacientov, ktoré sa zúčastnili na ENABLE 1 a ENABLE 2, mali genotyp 1
- f *Post-hoc* analýzy

Ďalšie sekundárne zistenia zo štúdií zahŕňali nasledujúce: k predčasnému ukončeniu antivírusovej liečby došlo u významne menšieho počtu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 60 %, $p < 0,0001$). Zníženie dávky antivirotika nebolo potrebné u väčšieho podielu pacientov liečených eltrombopagom v porovnaní s placebo (45 % vs. 27 %). Liečba eltrombopagom oddialila zníženie dávky peginterferónu a znížila počet znížení dávky peginterferónu.

Ťažká aplastická anémia

Eltrombopag sa skúmal v otvorenej štúdiu v jednom centre, s jedným ramenom so 43 pacientmi s ťažkou aplastickou anémiou s refraktérnou trombocytopeniou po minimálne jednej predchádzajúcej imunosupresívnej liečbe (IST) a ktorí mali počet krvných doštičiek ≤30 000/µl.

U väčšiny pacientov 33 (77 %) sa ochorenie považovalo za „primárne refraktérne ochorenie“, definované ako bez predchádzajúcej adekvátnej odpovede na IST v ktorejkoľvek línii. U zostávajúcich 10 pacientov nebola dostatočná odpoveď krvných doštičiek na predchádzajúce liečby. Všetci 10 dostali minimálne 2 predchádzajúce IST cykly a 50 % dostalo minimálne 3 predchádzajúce IST cykly. Pacienti s diagnózou Fanconiho anémia, infekciou nereagujúcou na vhodnú liečbu, početnosťou PNH klonov v neutrofiloch ≥50 % boli vylúčení z účasti na štúdiu.

Pri vstupe do štúdie bol medián počtu krvných doštičiek $20\,000/\mu\text{l}$, hladiny hemoglobínu $8,4\text{ g/dl}$, ANC (absolútny počet neutrofilov) bol $0,58 \times 10^9/\text{l}$ a absolútneho počtu retikulocytov bol $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Osemdesiatšesť percent pacientov bolo závislých od transfúzie červených krviniek a 91 % bolo závislých od transfúzie krvných doštičiek. Väčšina pacientov (84 %) dostala minimálne 2 predchádzajúce imunosupresívne liečby. Traja pacienti mali cytogenetické abnormality pri vstupe do štúdie.

Primárny cieľový ukazovateľ bola hematologická odpoveď vyhodnocovaná po 12 týždňoch liečby eltrombopagom. Hematologická odpoveď bola definovaná ako splnenie jedného alebo viacerých z nasledujúcich kritérií: 1) nárast počtu krvných doštičiek o $20\,000/\mu\text{l}$ nad vstupnú hodnotu alebo stabilný počet krvných doštičiek pri nezávislosti od transfúzie počas minimálne 8 týždňov; 2) zvýšenie hladiny hemoglobínu o $>1,5\text{g/dl}$, alebo pokles o ≥ 4 jednotky transfúzií červených krviniek (RBC) počas 8 po sebe nasledujúcich týždňov; 3) nárast absolútneho počtu neutrofilov (ANC) o 100 % alebo nárast ANC $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Miera hematologickej odpovede bola 40 % (17/43 pacientov; 95 % IS 25, 56), väčšinu tvorili jedno-líniové odpovede (13/17, 76 %), 3 dvoj-líniové a 1 troj-líniová odpoveď sa vyskytli v 12. týždni. Liečba eltrombopagom sa ukončila po 16 týždňoch, ak sa nepozorovala hematologická odpoveď alebo ak sa nedosiahla nezávislosť od transfúzií. Pacienti, ktorí reagovali na liečbu, pokračovali v liečbe v predlžovacej fáze štúdie. Celkovo 14 pacientov vstúpilo do predlžovacej fázy štúdie. Deväti z týchto pacientov dosiahli viac-líniovú odpoveď, 4 z týchto 9 zostali na liečbe a 5 postupne vysádzovali liečbu eltrombopagom a udržovali odpoveď (medián ďalšieho sledovania: 20,6 mesiaca, rozpätie: 5,7 až 22,5 mesiaca). Zvyšných 5 pacientov ukončilo liečbu, traja z nich v dôsledku relapsu počas kontroly v 3. mesiaci predĺženia.

Počas liečby eltrombopagom sa 59 % (23/39) stalo nezávislých od transfúzie krvných doštičiek (28 dní bez transfúzie krvných doštičiek) a 27 % (10/37) sa stalo nezávislých od transfúzie RBC (56 dní bez transfúzie RBC). Najdlhšie obdobie bez transfúzie krvných doštičiek u pacientov nereagujúcich na liečbu bolo 27 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie krvných doštičiek u pacientov reagujúcich na liečbu bolo 287 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie RBC u pacientov nereagujúcich na liečbu bolo 29 dní (medián). Najdlhšie obdobie bez transfúzie RBC u pacientov reagujúcich na liečbu bolo 266 dní (medián).

Vyššie 50 % pacientov reagujúcich na liečbu, ktorí boli pri vstupe závislí od transfúzie, malo $>80\%$ zníženie počtu transfúzií krvných doštičiek aj RBC oproti vstupu do štúdie.

Predbežné výsledky z podpornej štúdie (štúdia ELT116826), prebiehajúcej, nerandomizovanej, otvorenej štúdie fázy II s jedným ramenom u rezistentných SAA pacientov preukázali zhodné závery. Údaje sa obmedzujú na 21 z plánovaných 60 pacientov s hematologickou odpoveďou zaznamenanou u 52 % pacientov v 6. mesiaci. Mnoho-líniová odpoveď sa zaznamenala u 45 % pacientov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika

Údaje o čase dosiahnutia maximálnej koncentrácie eltrombopagu v plazme získané u 88 pacientov s ITP v štúdiách TRA100773A a TRA100773B boli kombinované s údajmi získanými u 111 zdravých dospelých osôb v populácii farmakokinetickej analýzy (FK). Odhady $AUC_{0-\tau}$ a C_{max} eltrombopagu v plazme u pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 9.

Tabuľka 9 Geometrický priemer (95 % interval spoľahlivosti) farmakokinetických parametrov rovnovážnej koncentrácie eltrombopagu v plazme u dospelých pacientov s ITP

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

a $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} na základe post-hoc odhadov FK v populácii.

Údaje o plazmatických koncentráciách eltrombopagu v závislosti od času získané od 590 pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III TPL103922/ENABLE 1 a TPL108390/ENABLE 2 boli skombinované s údajmi od pacientov s HCV zaradených do štúdie fázy II TPL102357 a od zdravých dospelých osôb v populačnej farmakokinetickej (FK) analýze. V tabuľke 10 sú uvedené odhady hodnôt C_{max} a $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme pri každej sledovanej dávke u pacientov s HCV zaradených do štúdií fázy III.

Tabuľka 10 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov rovnovážnych plazmatických koncentrácií eltrombopagu u pacientov s chronickou HCV

Dávka eltrombopagu (jedenkrát denne)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Údaje sú prezentované ako geometrický priemer (95 % IS).

Hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch FK u populácie pri najvyššej dávke uvedenej v údajoch u každého pacienta.

Absorpcia a biologická dostupnosť

Eltrombopag sa vstrebáva, pričom maximálna koncentrácia nastáva po 2 až 6 hodinách od perorálneho užitia. Podávanie eltrombopagu súčasne s antacidami a inými produktmi obsahujúcimi polyvalentné kationy, napríklad mliečnymi produktmi a minerálnymi doplnkami, výrazne znižuje expozíciu eltrombopagu (pozri časť 4.2). V štúdiu relatívnej biologickej dostupnosti u dospelých lieková forma eltrombopagu prášok na perorálnu suspenziu spôsobila o 22 % vyššie hodnoty plazmatickej $AUC_{(0-\infty)}$ ako forma filmom obalených tabliet. Celková perorálna biologická dostupnosť eltrombopagu po užití človekom doposiaľ nebola stanovená. Perorálna absorpcia látok spojených s liečivom, po užití jednej dávky roztoku so 75 mg eltrombopagu, bola na základe urinárnej exkrécie a metabolitov eliminovaných v stolici odhadnutá na minimálnu hodnotu 52 %.

Distribúcia

Eltrombopag sa vysoko viaže na bielkoviny ľudskej plazmy (>99,9 %), prevažne na albumín. Eltrombopag je substrátom pre BCRP, ale nie je substrátom pre P-glykoproteín alebo OATP1B1.

Biotransformácia

Eltrombopag sa prvotne metabolizuje prostredníctvom štiepenia, oxidácie a konjugácie s kyselinou glukorónovou, glutatiónom alebo cysteínom. Podľa štúdie značkovanej rádioaktívnou látkou u ľudí zodpovedal eltrombopag približne 64 % $AUC_{0-\infty}$ radiokarbónu v plazme. Z dôvodu glukuronidácie a oxidácie boli detegované aj malé metabolity. Podľa *in vitro* štúdií sú za oxidatívny metabolizmus eltrombopagu zodpovedné CYP1A2 a CYP2C8. Uridín-difosfo-glukuronyltransferáza UGT1A1 a UGT1A3 sú zodpovedné za glukuronidáciu a baktérie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu sú pravdepodobne zodpovedné za štiepenie.

Eliminácia

Absorbovaný eltrombopag je rozsiahle metabolizovaný. Prevažuje vylučovanie eltrombopagu v stolici (59 %), pričom 31 % dávky bolo nájdených v moči vo forme metabolitov. Pôvodná zložka (eltrombopag) sa nevylučuje močom v nezmenenej forme. Eltrombopag v pôvodnej forme vylúčený v stolici zodpovedá približne 20 % dávky. Plazmatický polčas eliminácie eltrombopagu je približne 21-32 hodín.

Farmakokinetické interakcie

Podľa štúdie, pri ktorej boli pacienti liečení rádioaktívne značkovaným eltrombopagom predstavuje glukuronidácia v metabolizme eltrombopagu len malú rolu. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili UGT1A1 a UGT1A3 za enzýmy zodpovedné za glukuronidáciu eltrombopagu. Eltrombopag bol *in vitro* inhibítorom mnohých UGT enzýmov. Klinicky významné liekové interakcie vrátane glukuronidácie nie sú predpokladané vzhľadom na obmedzenú účasť jednotlivých UGT enzýmov v glukuronidácii eltrombopagu.

Približne 21 % dávky eltrombopagu môže oxidatívne metabolizovať. Štúdie ľudských pečenevých mikrozómov označili CYP1A2 a CYP2C8 za enzýmy zodpovedné za oxidáciu eltrombopagu. Eltrombopag neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP podľa údajov *in vitro* a *in vivo* (pozri časť 4.5).

In vitro štúdie preukázali, že eltrombopag je inhibítorom OATP1B1 transportéra a inhibítorom BCRP transportéra a že eltrombopag zvyšuje expozíciu OATP1B1 a BCRP substrátu rosuvastatínu v klinickej štúdiu o interakcii liečiv (pozri časť 4.5). Klinické štúdie eltrombopagu odporúčajú zníženie dávky statínov o 50 %.

Eltrombopag sa viaže na polyvalentné katióny, napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok (pozri časti 4.2 a 4.5).

Štúdie *in vitro* ukázali, že eltrombopag nie je substrátom transportérového polypeptidu organických iónov, OATP1B1, ale je inhibítorom tohto transportéra (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol (1,2 μ g/ml)). Štúdie *in vitro* tiež ukázali, že eltrombopag je substrátom a inhibítorom proteínu rezistencie proti karcinómu prsníka (BCRP) (hodnota IC_{50} 2,7 μ mol [1,2 μ g/ml]).

Špecifické populácie pacientov

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poškodenou funkciou obličiek. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernym až stredne ťažkým poškodením obličiek o 32 % až 36 % nižšia a u pacientov s ťažkým poškodením obličiek o 60 % nižšia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poškodenou funkciou obličiek a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekársky produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané. Pacienti s poškodením funkcie obličiek by mali eltrombopag užívať opatrne a mali by byť tiež podrobne sledovaní, napríklad testovaním kreatinínu v sére a/alebo vyšetrením moču (pozri časť 4.2). Účinnosť a bezpečnosť eltrombopagu neboli stanovené u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie obličiek aj poškodením funkcie pečene.

Poškodenie funkcie pečene

Farmakokinetika eltrombopagu bola skúmaná po podaní eltrombopagu dospelým pacientom s poškodenou funkciou pečene. Po užití jednorazovej 50 mg dávky bola $AUC_{0-\infty}$ eltrombopagu u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene o 41 % vyššia a u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým poškodením funkcie pečene o 80 % až 93 % vyššia než u zdravých dobrovoľníkov. U pacientov s poškodenou funkciou pečene a zdravých dobrovoľníkov bola zaznamenaná výrazná variabilita a výrazný presah v expozíciách. Koncentrácie neviazaného (aktívneho) eltrombopagu neboli pre tento lekársky produkt so silnou väzbou na bielkoviny merané.

Vplyv poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku eltrombopagu po opakovanom podávaní sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých dospelých a u 714 pacientov s poškodením funkcie pečene (673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie). Zo 714 pacientov malo 642 pacientov mierne poškodenie funkcie pečene, 67 pacientov malo stredne ťažké poškodenie funkcie pečene a 2 pacienti mali ťažké poškodenie funkcie pečene. V porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi mali pacienti s miernym poškodením funkcie pečene hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu o 111 % (95 % IS: 45 % až 283 %) a pacienti so stredne ťažkým poškodením funkcie pečene mali hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme vyššiu približne o 183 % (95 % IS: 90 % až 459 %).

Preto by sa eltrombopag nemal používať u pacientov s ITP s poškodením funkcie pečene (skóre ≥ 5 podľa Childa-Pugha), pokiaľ očakávaný prínos nepreváži zistené riziko trombózy portálnej vény (pozri časti 4.2 a 4.8). U pacientov s HCV sa má liečba eltrombopagom začať dávkou 25 mg jedenkrát denne (pozri časť 4.2).

Rasa

Vplyv východoázijskejského etnického pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v populácii farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (31 pacientov východoázijského pôvodu) a u 88 pacientov s ITP (18 východopacientov ázijskeho pôvodu). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy, pacienti východoázijského pôvodu s ITP vykázali približne o 49 % vyššie hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iného pôvodu, prevažne kaukazského (pozri časť 4.2).

Vplyv východo/juhovýchodoázijského pôvodu na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (145 pacientov z východnej Ázie a 69 pacientov z juhovýchodnej Ázie). Na základe odhadov z populačnej farmakokinetickej analýzy mali pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu približne o 55 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s pacientmi iných rás, ktorí boli prevažne belosi (pozri časť 4.2).

Pohlavie

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu bol hodnotený v rámci populácie farmakokinetickej analýzy u 111 zdravých dospelých pacientov (14 žien) a 88 pacientov s ITP (57 žien). Na základe odhadov z populácie farmakokinetickej analýzy bola u pacientov ženského pohlavia s ITP $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme približne o 23 % vyššia než u pacientov mužského pohlavia bez ohľadu na rozdiely v telesnej hmotnosti.

Vplyv pohlavia na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 635 pacientov s HCV (260 žien). Na základe odhadov z FK modelu mali ženy s HCV približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mužmi.

Vek

Vplyv veku na farmakokinetiku eltrombopagu sa hodnotil pomocou populačnej farmakokinetickej analýzy u 28 zdravých osôb, 673 pacientov s HCV a 41 pacientov s chronickým ochorením pečene inej etiológie, ktorí boli vo veku od 19 do 74 rokov. K dispozícii nie sú žiadne FK údaje o použití eltrombopagu u pacientov ≥ 75 rokov. Na základe odhadov z FK modelu mali starší (≥ 65 rokov) pacienti približne o 41 % vyššiu hodnotu $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v plazme v porovnaní s mladšími pacientmi (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia (vo veku 1 až 17 rokov)

Farmakokinetika eltrombopagu sa hodnotila u 168 pediatrických pacientov s ITP a dávkovaním raz denne v dvoch štúdiách, TRA108062/PETIT a TRA115450/PETIT-2. Zdanlivý plazmatický klírens eltrombopagu po perorálnom podaní (CL/F) sa zvýšil so zvýšením telesnej hmotnosti. Vplyv rasy a pohlavia na odhady plazmatického CL/F eltrombopagu boli konzistentné medzi pediatrickými a dospelými pacientmi. Pediatrickí pacienti východo/juhovýchodoázijského pôvodu s ITP mali približne o 43 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli ázijskeho pôvodu. Pediatrickí pacienti ženského pohlavia s ITP mali približne o 25 % vyššie plazmatické hodnoty $AUC_{(0-\tau)}$ eltrombopagu v porovnaní s pacientmi mužského pohlavia.

Farmakokinetické parametre eltrombopagu u pediatrických pacientov s ITP sú uvedené v tabuľke 11.

Tabuľka 11 Geometrický priemer (95 % IS) farmakokinetických parametrov eltrombopagu v rovnovážnom stave v plazme u pediatrických pacientov s ITP (dávkovací režim 50 mg raz denne)

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

Údaje sú uvedené ako geometrický priemer (95 % IS). AUC_(0-τ) a C_{max} sú založené na post-hoc odhadoch získaných v populácii farmakokinetickej analýzy (PK).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní

Eltrombopag nestimuluje tvorbu krvných doštičiek u myši, potkanov alebo psov vzhľadom na jedinečnú špecifickosť receptora pre trombopoetín (TPO-R). Preto údaje získané u týchto živočíchov presne nemodelujú potenciálne nežiaduce účinky spojené s farmakológiou eltrombopagu u ľudí, vrátane štúdií reprodukcie a karcinogenity.

U hlodavcov boli detegované katarakty spojené s liečbou, súvisiace s dávkou a dĺžkou podávania. Pri ≥ 6 -násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 3-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 6 týždňoch a u potkanov po 28 týždňoch dávkovania. Pri ≥ 4 -násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, boli katarakty pozorované u myši po 13 týždňoch a u potkanov po 39 týždňoch dávkovania. Pri dávkach, ktoré neboli tolerované, u vopred odstavených mláďat potkanov s dávkovaním počas 4. - 32. dňa (približne identické s 2-ročným dieťaťom na konci obdobia dávkovania) sa pozorovali očné opacity (histológia sa nevykonala) pri 9-násobku maximálnej klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň, na základe AUC. Katarakty sa však nepozorovali u mláďat potkanov, ktorým sa podávali tolerované dávky, pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP, na základe AUC. Katarakty neboli po 52 týždňoch dávkovania detegované u dospelých psov pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

V štúdiách trvajúcich maximálne 14 dní bola u myši a potkanov pozorovaná renálna tubulárna toxicita pri expozíciách všeobecne spájaných s morbiditou a mortalitou. Tubulárna toxicita bola tiež detegovaná počas dvojročnej štúdie orálnej karcinogenity u myši pri dávkach 25, 75 a 150 mg/kg/deň. Nežiaduce účinky boli menej závažné pri nižších dávkach a boli charakteristické spektrom regeneratívnych zmien. Expozícia predstavovala pri nižšej dávke 1,2-násobok alebo 0,8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 0,6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC. Renálne účinky sa neprejavili po 28 týždňoch užívania u potkanov ani po 58 týždňoch u psov pri 4-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Degenerácia hepatocytov a/alebo nekróza často sprevádzaná zvýšenými hodnotami pečeňových enzýmov v sére bola zaznamenaná u myši, potkanov a psov pri dávkach spájaných s morbiditou a mortalitou a pri zle tolerovaných dávkach. Po chronickom užívaní sa hepatálne účinky neprejavili u potkanov (28 týždňov) a u psov (52 týždňov) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých pacientov s ITP a 3-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku a pri expozícii zodpovedajúcej klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Pri zle tolerovaných dávkach sa počas krátkodobých štúdií u potkanov a psov (>10-násobok alebo 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a >4-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) znížili počty retikulocytov a pozorovala sa regeneratívna erytroidná hyperplázia kostnej drene (len u potkanov). Pri užívaní maximálnych tolerovaných dávok, ktoré zodpovedali 2- až 4-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a ≤ 2 -násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC, neboli po 28 týždňoch u potkanov, po 52 týždňoch u psov ani po 2 rokoch u myši alebo potkanov pozorované žiadne významné účinky na hematokrit ani na počty retikulocytov.

Endostálna hyperostóza bola zaznamenaná počas 28-týždňovej štúdie toxicity u potkanov pri netolerovanej dávke 60 mg/kg/denne (6-násobok alebo 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). U myši ani potkanov neboli dokázané nijaké kostné zmeny po celoživotnej expozícii (2 roky) pri 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC.

Karcinogenita a mutagenita

Eltrombopag nebol karcinogénny u myši pri dávkach do 75 mg/kg/denne ani u potkanov pri dávkach do 40 mg/kg/denne (expozície rovné až 4-násobku alebo 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Eltrombopag nebol mutagénny ani klastogénny v štúdiu bakteriálnej mutácie ani v dvoch *in vivo* štúdiách u potkanov (syntéza mikronuklea a neplánovaná syntéza DNA, 10-násobok alebo 8-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 7-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe C_{max}). V *in vitro* štúdiu myšieho lymfómu bol účinok eltrombopagu okrajovo pozitívny (<3-násobné zvýšenie frekvencie mutácie). Tieto *in vitro* a *in vivo* nálezy naznačujú, že eltrombopag nepredstavuje pre ľudí genotoxické riziko.

Reprodukčná toxicita

Eltrombopag neovplyvnil samičiu plodnosť, skorý embryonálny vývoj ani embryofetálny vývoj u potkanov pri dávkach do 20 mg/kg/denne (2-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo dospievajúcich (vo veku 12-17 rokov) pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a expozícia zodpovedajúca klinickej expozícii dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Taktiež sa nevyskytol žiadny účinok na emryofetálny vývoj u králikov pri dávkach do 150 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (0,3- až 0,5-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Avšak pri dávke 60 mg/kg/denne, toxickej pre materský organizmus (6-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) bola liečba eltrombopagom u potkanov spájaná s letalitou embrya (zvýšená pre- a post-implantačná strata), zníženou telesnou hmotnosťou plodu a hmotnosťou gravidnej matrice v štúdiu samičej plodnosti a nízkym výskytom krčných rebier a zníženou telesnou hmotnosťou plodu v štúdiu embryofetálneho vývoja. Eltrombopag sa má používať počas gravidity, len ak očakávaný prínos opodstatňuje potenciálne riziko pre plod (pozri časť 4.6). Eltrombopag u potkanov neovplyvnil samčiu plodnosť pri dávkach do 40 mg/kg/denne, najvyššej testovanej dávke (3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 2-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). V štúdiu pre- a post-natálneho vývoja u potkanov sa nevyskytli žiadne nežiaduce účinky na tehotenstvo, pôrod alebo dojčenie u F₀ samíc potkanov pri dávkach netoxických pre materský organizmus (10 a 20 mg/kg/denne) a žiadne účinky na rast, vývoj a funkciu nervového systému alebo reprodukčnú funkciu mláďaťa (F₁). Eltrombopag bol detegovaný v plazme všetkých potkaních mláďat F₁ počas celého 22-hodinového odoberania vzoriek nasledujúceho po podaní liečiva samiciam F₀, čo poukazuje na pravdepodobnosť expozície eltrombopagu u mláďaťa potkana prostredníctvom dojčenia.

Fototoxicita

In vitro štúdie eltrombopagu naznačujú potenciálne fototoxické riziko; avšak u hlodavcov sa nevyskytla kožná fototoxicita (pri 10-násobku alebo 7-násobku klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a pri 5-násobku klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC) ani očná fototoxicita (\geq 4-násobok klinickej expozície dosahovanej u dospelých alebo pediatrických pacientov s ITP pri dávke 75 mg/deň a 3-násobok klinickej expozície dosahovanej u pacientov s HCV pri dávke 100 mg/deň, na základe AUC). Okrem toho, klinická farmakologická štúdia u 36 jedincov nepreukázala, že fotosenzitivita bola zvýšená po podaní 75 mg eltrombopagu. Zistilo sa to oneskorením fototoxického indexu. Napriek tomu potenciálne riziko fotoalergie nemožno vylúčiť, pokiaľ sa nevykonajú špecifické predklinické štúdie.

Štúdie na nedospelých zvieratách

Pri dávkach, ktoré netolerovali mláďatá potkana pred odstavením, sa pozorovali očné opacity. Pri tolerovaných dávkach sa očné opacity nepozorovali (pozri vyššie pododsek „Bezpečnostná farmakológia a toxicita pri opakovanom podávaní“). Vzhľadom na to, ak sa vezmú do úvahy hraničné hodnoty expozície na základe AUC, nemožno u pediatrických pacientov vylúčiť riziko katarákt súvisiacich s eltrombopagom. Neexistujú žiadne nálezy u mláďat potkanov, ktoré by naznačovali vyššie riziko toxicity pri liečbe eltrombopagom u pediatrických oproti dospelým pacientom s ITP.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Manitol (E421)
Sukralóza
Xantánová guma

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po rekonštitúcii sa má liek ihneď použiť, ale môže sa uchovávať maximálne po dobu 30 minút.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Pre podmienky na uchovávanie lieku po rekonštitúcii, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tepelne zapečatené vrecká z laminátovej fólie. Laminátový materiál pozostáva z polyesteru (PET) / orientovaného polyamidu (OPA) / 9 µm hliníkovej fólie (AL) / zatavenej vrstvy nízko hustotného polyetylénu (LDPE). Kontaktným materiálom výrobku je zatavená vrstva polyetylénu. Vrecká sú balené spolu so sadou obsahujúcou 40 ml HDPE fľašku na miešanie a 30 jednorazových 20 ml perorálnych dávkovacích striekačiek (polypropylén/silikónová guma) s odstupňovaním po 1 ml. Okrem toho balenie obsahuje aj uzáver so závitom (etylénvinylacetát / LDPE) s nastavcom pre striekačku.

Veľkosť balenia po 30 vreciek.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Pokyny na použitie

Zabráňte priamemu kontaktu s liekom. Postihnutú oblasť okamžite umyte mydlom a vodou.

Príprava a podanie prášku na perorálnu suspenziu:

- Perorálnu suspenziu podajte ihneď po príprave. Suspenziu zlikvidujte, ak sa nepodá v priebehu 30 minút po príprave.
- Suspenziu pripravujte len s vodou.
- Pridajte 20 ml vody a obsah predpísaného počtu vreciek (podľa odporúčanej dávky) do priloženej fľašky na miešanie a jemne premiešajte.
- Celý obsah fľašky podajte pacientovi pomocou jednej z priložených perorálnych striekačiek.
- **DÔLEŽITÉ:** Pretože trocha lieku zostane vo fľaške na miešanie, vykonajte nasledujúce kroky.
- Pridajte 10 ml vody do fľašky na miešanie a jemne premiešajte.
- Celý obsah fľašky podajte pacientovi pomocou tej istej perorálnej striekačky.

Čistenie zariadenia na miešanie:

- Použitú perorálnu striekačku zahod'te.
- Opláchnite fľašku na miešanie a viečko pod tečúcou vodou. (Môže dôjsť k zafarbeniu fľašky na miešanie liekom. To je normálne)
- Nechajte všetko zariadenie vysušiť na vzduchu.
- Umyte si ruky mydlom a vodou.

Perorálnu dávkovaciu striekačku už znovu nepoužívajte. Na prípravu každej dávky perorálnej suspenzie Revolade treba použiť novú jednorazovú perorálnu dávkovaciu striekačku.

Viac informácií o príprave a podávaní suspenzie, pozri pokyny na použitie v písomnej informácii pre používateľa.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/0013

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. marec 2010

Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. január 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg a 75 mg filmom obalené tablety:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

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

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PO 12,5 mg - 14, 28, 84 (3 BALENIA PO 28) TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

Viacnásobné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/010 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/011 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/012 84 filmom obalených tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 12,5 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

**Viacnásobné balenie po 84 (3 balenia po 28 filmom obalených tabliet) – bez „blue boxu“ –
12,5 mg filmom obalené tablety**

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/012

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revolade 12,5 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PO 25 mg - 14, 28, 84 (3 BALENIA PO 28) TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

Viacnásobné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/001 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/002 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/003 84 filmom obalených tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

Viacnásobné balenie po 84 (3 balenia po 28 filmom obalených tabliet) – bez „blue boxu“ – 25 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/003

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revolade 25 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PO 50 mg - 14, 28, 84 (3 BALENIA PO 28) TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

Viacnásobné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/004 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/005 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/006 84 filmom obalených tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 50 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

Viacnásobné balenie po 84 (3 balenia po 28 filmom obalených tablet) – bez „blue boxu“ – 50 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tablet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUŤÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/006

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 50 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 50 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA PO 75 mg - 14, 28, 84 (3 BALENIA PO 28) TABLIET

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

14 filmom obalených tabliet

28 filmom obalených tabliet

Viacnásobné balenie obsahujúce 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/007 (14 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/008 (28 filmom obalených tabliet)
EU/1/10/612/009 84 filmom obalených tabliet (3 balenia po 28)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 75 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

Viacnásobné balenie po 84 (3 balenia po 28 filmom obalených tablet) – bez „blue boxu“ – 75 mg filmom obalené tablety

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tablet. Súčasť viacnásobného balenia, nemôže sa predávať samostatne.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa. Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

revolade 75 mg

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blistrové balenie

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 75 mg filmom obalené tablety

eltrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Škatuľa po 25 mg prášku na perorálnu suspenziu

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 vreciek a 1 fľaška na miešanie + 30 jednorazových perorálnych striekačiek

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite do 30 minút po rekonštitúcii

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/013 (30 vreciek s práškom na perorálnu suspenziu)

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 25 mg vrecká

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNEJ ŠKATULI

Škatuľa po 25 mg prášku na perorálnu suspenziu – bez „blue boxu“ – 30 vreciek

1. NÁZOV LIEKU

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu

eltrombopag

2. LIEČIVO

Každé vrecko obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 vreciek.

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

Použite do 30 minút po rekonštitúcii

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/10/612/013

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

revolade 25 mg vrecká

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
VRECKO**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu

eltrombopag

Na vnútorné použitie.

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety
Revolade 25 mg filmom obalené tablety
Revolade 50 mg filmom obalené tablety
Revolade 75 mg filmom obalené tablety
eltrombopag

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Revolade a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revolade
3. Ako užívať Revolade
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revolade
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Revolade a na čo sa používa

Revolade obsahuje eltrombopag, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných agonisty trombopoetínových receptorov. Tieto lieky zvyšujú počet krvných doštičiek v krvi. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré potláčajú krvácanie alebo mu pomáhajú predchádzať.

- Revolade sa používa na liečbu krvácavého stavu nazývaného imunitná (primárna) trombocytopenia (ITP) u pacientov vo veku 1 roku a starších, ktorí užívali už iné lieky (kortikosteroidy alebo imunoglobulíny), ktoré u nich neúčinkovali.

ITP je spôsobená nízkym počtom krvných doštičiek (trombocytopeniou). Ľudia s ITP majú zvýšené riziko krvácania. Pacienti s ITP si môžu všimnúť príznaky, ako sú petechie (červené ploché okrúhle škvrny pod kožou veľkosti špendlíkovej hlavičky), podliatiny, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien a krvácanie, ktoré nevedia zastaviť, keď sa porežú alebo zrania.

- Revolade sa používa aj na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie) u dospelých s infekciou spôsobenou vírusom hepatitídy C (HCV), ak mali problémy s vedľajšími účinkami počas liečby interferónom. Veľa ľudí s hepatitídou C má nízky počet krvných doštičiek, ktorý je nielen dôsledkom ochorenia, ale aj dôsledkom niektorých protívírusových liekov, ktoré sa používajú na jeho liečbu. Užívanie Revolade vám môže uľahčiť dokončiť celú liečbu protívírusovým liekom (peginterferónom a ribavirínom).
- Revolade sa môže používať aj na liečbu dospelých pacientov s nízkymi hodnotami krvného obrazu spôsobenými ťažkou aplastickou anémiou (SAA). SAA je choroba, pri ktorej je poškodená kostná dreň, čo spôsobuje nedostatok červených krviniek (anémiu), bielych krviniek (leukopéniu) a krvných doštičiek (trombocytopeniu).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revolade

Neužívajte Revolade

- **ak ste alergický** na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 pod „*Čo Revolade obsahuje*“).
➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Revolade: obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **problémy s pečeňou**. U ľudí, ktorí majú nízky počet krvných doštičiek ako aj chronické (dlhodobé) ochorenie pečene v pokročilom štádiu, je vyššie riziko vzniku vedľajších účinkov, vrátane život ohrozujúceho poškodenia pečene a krvných zrazenín. Ak váš lekár usúdi, že prínosy užívania Revolade prevažujú nad rizikami, počas vašej liečby vás bude pozorne sledovať.
- ak vám hrozí **riziko vzniku krvných zrazenín** v žilách alebo tepnách, alebo ak viete, že krvné zrazeniny sa vo vašej rodine vyskytujú často.
Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín vám môže hroziť:
 - s pribúdajúcim vekom
 - ak musíte dlhodobo zotrvať na lôžku
 - ak máte rakovinu
 - ak užívate antikoncepcné tablety alebo náhradnú hormonálnu liečbu
 - ak ste v nedávnom období podstúpili operáciu alebo utrpeli telesné zranenie
 - ak trpíte veľkou nadváhou (obezitou)
 - ak ste fajčiar
 - ak máte chronické ochorenie pečene v pokročilom štádiu➔ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu. Revolade neužívajte, pokiaľ váš lekár neusúdi, že očakávané prínosy liečby prevažujú nad rizikom vzniku krvných zrazenín.
- ak máte **šedý zákal** (zakaľovanie očnej šošovky)
- ak máte ďalšie **ochorenie krvi**, napríklad myelodysplastický syndróm (MDS). Predtým, ako začnete užívať Revolade, vám váš lekár urobí vyšetrenia, ktorými overí, či nemáte toto ochorenie krvi. Ak máte MDS a užívate Revolade, MDS sa vám môže zhoršiť.
➔ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Očné vyšetrenia

Váš lekár vám odporučí, aby ste si dali urobiť vyšetrenie na šedý zákal. Ak nechodíte na pravidelné očné vyšetrenia, váš lekár vám zabezpečí pravidelné vyšetrenie. Možno absolvujete aj vyšetrenie na výskyt krvácania v sietnici a v okolí sietnice (svetlocitlivá vrstva buniek na zadnej strane oka).

Budete potrebovať pravidelné vyšetrenia

Predtým, ako začnete užívať Revolade, vám váš lekár urobí krvné vyšetrenia na kontrolu krviniek, vrátane krvných doštičiek. Tieto vyšetrenia sa budú opakovať v určitých intervaloch, pokiaľ budete liek užívať.

Krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene

Revolade môže spôsobiť výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu byť prejavmi poškodenia pečene - zvýšenie hladiny niektorých pečeňových enzýmov, najmä bilirubínu a alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy. Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Revolade na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, niektoré problémy s pečeňou sa môžu zhoršiť.

Predtým, ako začnete užívať Revolade a v určitých intervaloch počas jeho užívania budete musieť absolvovať krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene. Možno bude potrebné, aby ste Revolade prestali užívať, ak sa množstvo týchto látok priveľmi zvýši alebo ak sa prejavia iné znaky poškodenia pečene.

➔ **Prečítajte si informáciu „Problémy s pečeňou“ v časti 4 tejto písomnej informácie pre používateľa.**

Krvné vyšetrenia na kontrolu počtu krvných doštičiek

Ak prestanete užívať Revolade, v priebehu niekoľkých dní sa vám počet krvných doštičiek pravdepodobne znovu zníži. Počet krvných doštičiek vám bude váš lekár kontrolovať a prekonzultuje s vami vhodné opatrenia.

Veľmi vysoký počet krvných doštičiek môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Zrazeniny sa však môžu vytvoriť aj pri normálnom, ba dokonca nízkom počte krvných doštičiek. Váš lekár vám upraví dávku Revolade, aby sa počet krvných doštičiek priveľmi nezvýšil.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov **krvnej zrazeniny**:

- **opuch, bolesť** alebo zvýšená citlivosť **v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdku), zväčšené brucho, krv v stolici

Vyšetrenia na kontrolu funkcie kostnej drene

U ľudí, ktorí majú problémy s funkciou kostnej drene, lieky ako Revolade môžu problémy zhoršovať. Zmeny kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormálne (mimo normy) výsledky krvných vyšetrení. Váš lekár vám počas liečby s Revolade možno tiež urobí vyšetrenia, ktorými priamo skontroluje funkciu kostnej drene.

Kontroly zamerané na krvácanie v tráviacom trakte

Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Revolade, potom čo ukončíte užívanie Revolade, vás váš lekár bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom krvácania v žalúdku alebo čreve.

Sledovanie funkcie srdca

Váš lekár môže považovať za potrebné sledovať funkciu vášho srdca počas liečby s Revolade a vykonať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG).

Starší ľudia (65-roční a starší)

Údaje o použití Revolade u pacientov vo veku 65 rokov a starších sú obmedzené. Pri použití Revolade je potrebná opatnosť, ak je váš vek 65 rokov alebo viac.

Deti a dospievajúci

Revolade sa neodporúča pre deti mladšie ako 1 rok, ktoré majú ITP. Neodporúča sa tiež pre osoby mladšie ako 18 rokov s nízkym počtom krvných doštičiek kvôli hepatitíde C alebo ťažkej aplastickej anémii.

Iné lieky a Revolade

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to aj lieky, ktoré ste si zaobstarali bez lekárskeho predpisu a vitamíny.

Niektoré bežné lieky sa vzájomne s Revolade ovplyvňujú - vrátane liekov viazaných na lekársky predpis, voľnopredajných liekov a minerálov. Patria sem:

- antacidá na liečbu **poruchy trávenia, pálenia záhy** alebo **žalúdočných vredov** (pozrite si aj „*Kedy treba Revolade užiť*“ v časti 3)
 - lieky nazývané statíny na **zníženie hladiny cholesterolu**
 - niektoré lieky na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom HIV**, napríklad lopinavir a/alebo ritonavir
 - cyklosporín, ktorý sa používa pri **transplantáciách** alebo **imunitných ochoreniach**
 - minerály ako napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, ktoré možno nájsť vo **vitamínových a minerálnych doplnkoch** (pozrite si aj „*Kedy treba Revolade užiť*“ v časti 3)
 - lieky ako napríklad metotrexát a topotekán na liečbu **rakoviny**
- ➔ Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré z nich sa nemajú užívať s Revolade, alebo môže byť potrebná úprava dávky, alebo môže byť potrebné zmeniť čas, kedy ich užívate. Váš lekár skontroluje lieky, ktoré užívate, a navrhne vhodné náhrady, ak to bude nutné.

Ak užívate aj lieky na predchádzanie vzniku krvných zrazenín, ste vystavený vyššiemu riziku krvácania. Lekár to s vami prekonzultuje.

Ak užívate **kortikosteroidy, danazol** a/alebo **azatioprin**, môže byť potrebné, aby ste ich počas liečby s Revolade užívali v nižšej dávke, alebo aby ste ich prestali užívať.

Revolade a jedlo a nápoje

Revolade neužívajte s mliečnymi jedlami alebo nápojmi, keďže vápnik obsiahnutý v mliečnych výrobkoch ovplyvňuje vstrebávanie tohto lieku. Pre viac informácií si pozrite „*Kedy treba Revolade užiť*“ v časti 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Revolade, ak ste tehotná, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporúča. Účinok Revolade počas tehotenstva nie je známy.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi**.
- **Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, kým užívate Revolade, aby nedošlo k otehotneniu.
- **Ak otehotniete počas liečby** s Revolade, povedzte to lekárovi.

Nedoďte, kým užívate Revolade. Nie je známe, či Revolade prechádza do materského mlieka.

➔ **Ak dojčíte** alebo plánujete dojčiť, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Revolade u vás môže vyvolať závraty a mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu pozornosť.

➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že tento liek na vás takto nepôsobí.

Revolade obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

3. Ako užívať Revolade

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Nemeňte dávku ani plánovaný čas užívania Revolade, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár alebo lekárnik. Kým užívate Revolade, budete v starostlivosti lekára, ktorý má odborné skúsenosti s liečbou vášho ochorenia.

Koľko lieku užiť

Pre ITP

Dospelí a deti (6 až 17 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP je **jedna 50 mg tableta** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, možno bude potrebné, aby ste začali liečbu **nižšou 25 mg dávkou**.

Deti (1 až 5 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP je **jedna 25 mg tableta** Revolade denne.

Pre hepatitídu C

Dospelí - zvyčajná úvodná dávka pre hepatitídu C je **jedna 25 mg tableta** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, začnete liečbu **rovnakou 25 mg dávkou**.

Pre SAA

Dospelí - zvyčajná úvodná dávka pre SAA je **jedna 50 mg tableta** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, možno bude potrebné, aby ste začali liečbu **nižšou 25 mg dávkou**.

Kým Revolade začne účinkovať, môžu prejsť 1 až 2 týždne. Na základe vašej reakcie na Revolade vám váš lekár môže odporučiť zmenu dennej dávky.

Ako užívať tablety

Celú tabletu prehltajte a zapite trochou vody.

Kedy treba Revolade užiť

Uistite sa, že –

- v priebehu **4 hodín pred** tým, ako užijete Revolade
- a **2 hodiny po** tom, ako užijete Revolade

neskonzumujete čokoľvek z nasledujúceho:

- **mliečne potraviny** ako syr, maslo, jogurt alebo zmrzlina
- **mlieko alebo mliečne koktejly**, nápoje obsahujúce mlieko, jogurt alebo smotanu
- **antacidá**, čo je typ liekov na **poruchu trávenia a pálenie záhy**
- niektoré **minerálne a vitamínové doplnky**, vrátane železa, vápnika, horčíka, hliníka, selénu a zinku.

Pri nedodržaní tejto zásady sa liek nebude v organizme správne vstrebávať.



Podrobnejšie odporúčania o vhodných potravinách a nápojoch dostanete od svojho lekára.

Ak užijete viac Revolade, ako máte

Ihneď sa skontaktujte s lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, ukážte mu balenie lieku alebo túto písomnú informáciu pre používateľa. Lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a bezodkladne dostanete vhodnú liečbu.

Ak zabudnete užiť Revolade

Užite vašu ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte viac ako jednu dávku Revolade v priebehu jedného dňa.

Ak prestanete užívať Revolade

Neprestaňte užívať Revolade bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom. Ak vám lekár odporučí ukončiť liečbu, budú vám každý týždeň počas štyroch týždňov kontrolovať počet krvných doštičiek. Pozrite si tiež „*Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby*“ v časti 4.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Príznaky, ktoré si vyžadujú pozornosť: vyhľadajte lekára

U ľudí, ktorí užívajú Revolade buď na ITP, alebo na nízky počet krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, môžu vzniknúť prejavy potenciálne závažných vedľajších účinkov. **Ak u vás vzniknú tieto príznaky, je dôležité, aby ste to povedali lekárovi.**

Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín

Niektorí ľudia môžu mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín a lieky ako Revolade môžu tento problém zhoršovať. Náhle upchatie krvnej cievy krvnou zrazeninou je menej častý vedľajší účinok a môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak u vás vzniknú prejavy a príznaky krvnej zrazeniny, napríklad:

- **opuch, bolesť, horúčava, začervenanie** alebo zvýšená citlivosť **v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdka), zväčšené brucho, krv v stolici.

Problémy s pečeňou

Revolade môže spôsobiť zmeny, ktoré sa ukážu v krvných vyšetreniach a môžu byť prejavmi poškodenia pečene. Problémy s pečeňou (zvýšenie enzýmov, ktoré sa prejaví v krvných testoch) sú časté a môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb. Ďalšie problémy s pečeňou sú menej časté a môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.

Ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov problémov s pečeňou:

- **zožltnutie** kože a očných bielok (žltacka)
- nezvyčajne **tmavo sfarbený moč**
- ➔ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby

V priebehu dvoch týždňov po skončení liečby s Revolade vám počet krvných doštičiek zvyčajne klesne späť na hodnotu pred začatím užívania Revolade. Nižší počet krvných doštičiek môže zvyšovať riziko krvácania alebo tvorby podliatin. Váš lekár vám bude kontrolovať počet krvných doštičiek najmenej 4 týždne po skončení užívania Revolade.

- ➔ Ak sa u vás po skončení užívania Revolade objavia krvácanie alebo podliatiny, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Niektorí ľudia majú **krvácanie v tráviacom trakte** po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom alebo s Revolade. Príznaky zahŕňajú:

- čiernu dechtovitú stolicu (Zmena farby stolice je menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.)
- krv v stolici
- vracanie krvi alebo niečoho, čo vyzerá ako kávová usadenina
- ➔ Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, **povedzte to bezodkladne svojmu lekárovi.**

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u dospelých pacientov s ITP:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- prechladnutie
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- hnačka
- kašeľ
- infekcia nosa, prinosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest (infekcia horných dýchacích ciest)
- bolesť chrbta

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT))

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť svalov, svalový kŕč, svalová slabosť
- bolesť v kostiach
- silné menštruačné krvácanie
- bolesť hrdla a neprijemný pocit pri prehltaní
- problémy s očami zahŕňajúce abnormálne výsledky pri vyšetrení očí, suché oko, bolesť oka a neostré videnie
- vracanie
- chrípka
- opar (herpes)
- zápal pľúc
- podráždenie a zápal (opuch) prinosových dutín
- zápal (opuch) a infekcia mandlí
- infekcia pľúc, prinosových dutín, nosa a hrdla
- zápal ďasien
- strata chuti do jedla
- pocit mravčenia, pichanie alebo strata citlivosti
- znížená citlivosť kože
- pocit ospalosti
- bolesť ucha
- bolesť, opuch a citlivosť na dotyk v jednej nohe (obvykle v lýtku) s teplou kožou v postihnutom mieste (príznaky krvnej zrazeniny v hlbokjej žile)
- ohraničený opuch naplnený krvou spôsobený porušením cievy (hematóm)
- pocit tepla
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z ďasien, vredy v ústach
- výtok z nosa
- bolesť zubov
- bolesť brucha
- porucha funkcie pečene
- zmeny kože zahŕňajúce nadmerné potenie, svrbivé hrčkovité vyrážky, červené škvrny, zmeny vzhľadu kože
- vypadávanie vlasov
- penivý, spenený moč alebo bublinky v moči (príznak bielkoviny v moči)
- vysoká teplota, pocit horúčavy

- bolesť na hrudi
- pocit slabosti
- nespavosť, depresia
- migréna
- zhoršenie zraku
- pocit točenia (vertigo)
- plynatosť

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- znížený počet krvných doštičiek (trombocytopenia)
- znížený počet bielych krviniek
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšený počet eozinofilov
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza)
- zvýšená hladina kyseliny močovej
- znížená hladina draslíka
- zvýšená hladina kreatinínu
- zvýšená hladina alkalickej fosfatázy
- zvýšené pečeňové enzýmy (aspartátaminotransferáza (AST))
- zvýšený bilirubín v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zvýšené hladiny niektorých bielkovín

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- alergická reakcia
- prerušenie prívodu krvi do časti srdca
- náhla dýchavičnosť, najmä ak je sprevádzaná ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním, čo môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach (pozrite si „**Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín**“ uvedené vyššie v časti 4)
- strata funkcie časti pľúc spôsobená blokadou pľúcnej tepny
- možná bolesť, opuch a/alebo začervenanie okolo žily, ktoré môžu byť prejavmi krvnej zrazeniny v žile
- zožltnutie kože a/alebo bolesť brucha ktoré môžu byť prejavmi upchatia žlčových ciest, lézií na pečeni, poškodenia pečene v dôsledku zápalu (pozrite si „**Problémy s pečeňou**“ uvedené vyššie v časti 4)
- poškodenie pečene liekmi
- zrýchlený tep srdca, nepravidelný tep srdca, modravé sfarbenie kože, poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT), ktoré môžu byť prejavmi poruchy súvisiacej so srdcom a krvnými cievami
- krvná zrazenina
- návaly tepla
- bolestivé opuchy kĺbov spôsobené kyselinou močovou (dna)
- nedostatok záujmu, zmeny nálad, plač ktorý sa dá ťažko zastaviť alebo sa objaví v nečakanej chvíli
- problémy s rovnováhou, rečou a nervovými funkciami, chvenie
- bolestivá alebo nezvyčajná citlivosť kože
- ochrnutie na jednej strane tela
- migréna s aurou
- poškodenie nervov
- rozšírenie alebo opuch krvných ciev ktoré spôsobujú bolesť hlavy

- problémy s očami zahŕňajúce zvýšenú tvorbu slz, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), krvácanie v sietnici, suché oko
- problémy s nosom, hrdlom a prínosovými dutinami, problémy s dýchaním počas spánku
- pľuzgiere/vredy v ústach a hrdle
- strata chuti do jedla
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce častú stolicu, otravu jedlom a krv v stolici, vracanie krvi
- krvácanie z konečníka, zmena farby stolice, krv v stolici, nadúvanie, zápcha
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho alebo bolesť v ústach, bolestivý jazyk, krvácanie z ďasien, nepríjemný pocit v ústach
- spálenie slnkom
- pocit horúčavy, pocit úzkosti
- začervenanie alebo opuch v okolí rany
- krvácanie do kože v okolí katétra (ak je prítomný)
- pocit cudzieho telesa
- problémy s obličkami zahŕňajúce zápal obličiek, časté močenie v noci, zlyhanie obličiek, prítomnosť bielych krviniek v moči
- studený pot
- celkový pocit choroby
- infekcia kože
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu sfarbenia, olupovanie, začervenanie, svrbenie a potenie
- svalová slabosť
- nádor konečníka a hrubého čreva

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zmeny tvaru červených krviniek
- prítomnosť vyvíjajúcich sa bielych krviniek, ktoré môžu naznačovať určité choroby
- zvýšený počet krvných doštičiek
- znížená hladina vápnika
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zvýšený počet myelocytov
- zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov
- zvýšenie močoviny v krvi
- zvýšená hladina bielkovín v moči
- zvýšená hladina albumínu v krvi
- zvýšená hladina celkových bielkovín
- znížená hladina albumínu v krvi
- zvýšené pH moču
- zvýšená hladina hemaglobínu

Nasledujúce vedľajšie účinky boli navyše hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u detí (vo veku od 1 do 17 rokov) s ITP:

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** detí:

- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest)
- hnačka
- bolesť brucha
- kašeľ
- vysoká teplota
- nutkanie na vracanie (nauzea)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** detí:

- nespavosť (insomnia)
- bolesť zubov
- bolesť v nose a hrdle
- svrbenie a výtok z nosa alebo upchatý nos
- bolesť hrdla, výtok z nosa, zdurené nosovej sliznice a kýchanie
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z ďasien, vredy v ústach

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade v kombinácii s peginterferónom a ribavirínom u pacientov s HCV:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- strata chuti do jedla
- kašeľ
- nutkanie na vracanie (nauzea), hnačka
- bolesť svalov, svalová slabosť
- svrbenie
- pocit únavy
- horúčka
- nedostatok energie
- vysoká teplota
- nezvyčajné vypadávanie vlasov
- pocit slabosti
- ochorenie podobné chrípke
- opuch rúk alebo nôh
- zimnica

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- infekcia močových ciest
- zápal nosových priechodov, hrdla a úst, príznaky podobné chrípke, sucho v ústach, bolestivá alebo zapálená ústna dutina, bolesť zubov
- pokles telesnej hmotnosti
- poruchy spánku, nezvyčajná ospalosť, depresia, úzkosť
- závrat, problémy s pozornosťou a pamäťou, zmena nálady
- znížená funkcia mozgu v dôsledku poškodenia pečene
- pocit mravčenia alebo strata citlivosti v rukách alebo nohách
- horúčka, bolesť hlavy
- problémy s očami zahŕňajúce zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), suché oko, malé žlté usadeniny v sietnici, zožltnutie očných bielok
- krvácanie v sietnici
- pocit točenia (vertigo)
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca (palpitácie), dýchavičnosť
- vykašliavanie hlienu, výtok z nosa, chrípka, opar, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehltaní
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce vracanie, bolesť žalúdka, poruchu trávenia, zápchu, opuchnutý žalúdok, poruchy chuti, hemoroidy, bolesť/nepríjemný pocit v žalúdku, opuchnuté cievy a krvácanie do pažeráka
- bolesť zubov
- problémy s pečeňou zahŕňajúce nádor v pečeni, zožltnutie očných bielkov alebo kože (žltáčka), poškodenie pečene liekmi (*pozrite si „Problémy s pečeňou“ uvedené vyššie v časti 4*)
- zmeny kože zahŕňajúce vyrážky, suchosť kože, ekzém, začervenanie kože, svrbenie, nadmerné potenie, nezvyčajné kožné výrastky, vypadávanie vlasov
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kostiach, bolesť končatín (ramien, nôh, rúk alebo chodidiel, svalové kŕče
- podráždenosť, celkový pocit choroby, kožné reakcie ako začervenanie alebo opuch a bolesť v mieste vpichu, bolesť a nepríjemný pocit v hrudníku, hromadenie tekutín v tele alebo v končatinách spôsobujúce opuch
- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest), zápal sliznice priedušiek
- depresia, úzkosť, problémy so spánkom, nervozita

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina cukru v krvi (glukóza)
- znížený počet bielych krviniek
- znížený počet neutrofilov
- znížená hladina albumínu v krvi
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšená hladina bilirubínu (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zmeny enzýmov, ktoré kontrolujú zrážanie krvi

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- bolesť pri močení
- poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT)
- žalúdočná chrípka (gastroenteritída), bolesť hrdla
- pľuzgiere/vredy v ústach, zápal žalúdka
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu farby, olupovanie, začervenanie, svrbenie, poškodenie a nočné potenie
- krvné zrazeniny v žilách vedúcich do pečene (možné poškodenie pečene a/alebo tráviaceho systému)
- nezvyčajná zrážavosť krvi v malých krvných cievach so zlyhaním obličiek
- vyrážky, podliatiny v mieste podania injekcie, pocit nepohody na hrudníku
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zmätenosť, nepokoj
- zlyhanie pečene

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u dospelých pacientov s ťažkou aplastickou anémiou (SAA):

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- kašeľ
- bolesť hlavy
- bolesť v ústnej dutine a hrdle
- hnačka
- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť končatín (ramená, nohy, ruky a chodidlá)
- závrat
- silný pocit únavy
- horúčka
- zimnica
- svrbenie očí
- pľuzgiere v ústach
- krvácanie ďasien
- bolesť brucha
- svalové kŕče

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- abnormálne zmeny buniek v kostnej dreni
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy (AST))

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- úzkosť
- depresia
- pocit chladu
- celkový pocit choroby
- problémy s očami zahŕňajúce problémy s videním, neostré videnie, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), škvrny alebo usadeniny v oku (opacity v sklovci), suché oko, svrbenie očí, zožltnutie očných bielok alebo kože
- krvácanie z nosa
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce ťažkosti s prehĺtaním, bolesť v ústach, opuchnutý jazyk, vracanie, strata chuti do jedla, bolesť/neprijemný pocit v žalúdku, opuchnutý žalúdok, plynatosť, zápcha, porucha črevnej motility ktorá môže spôsobiť zápchu, nadúvanie, hnačku a/alebo vyššie uvedené príznaky, zmena farby stolice
- mdloby
- kožné problémy zahŕňajúce malé červené alebo fialové škvrny spôsobené krvácaním do kože (petechie), vyrážky, svrbenie, žihľavka, rana na koži
- bolesť chrbta
- bolesť svalov
- bolesť v kostiach
- celková slabosť (asténia)
- opuch tkanív dolných končatín v dôsledku nahromadenia tekutín
- abnormálne sfarbený moč
- prerušenie prívodu krvi do sleziny (infarkt sleziny)
- výtok z nosa

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- zvýšenie enzýmov v dôsledku rozpadu svalov (kreatínfosfokináza)
- hromadenie železa v tele (preťaženie železom)
- znížená hladina cukru v krvi (hypoglykémia)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- znížený počet bielych krviniek

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou

Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

- zmena sfarbenia kože
- stmavnutie kože
- poškodenie pečene liekmi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revolade

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revolade obsahuje

Liečivo v Revolade je eltrombopag.

12,5 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 12,5 mg eltrombopagu.

25 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 25 mg eltrombopagu.

50 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 50 mg eltrombopagu.

75 mg filmom obalené tablety

Každá filmom obalená tableta obsahuje eltrombopag olamín zodpovedajúci 75 mg eltrombopagu.

Ďalšie zložky sú hypromelóza, makrogol 400, magnéziumstearát, manitol (E421), mikrokryštalická celulóza, povidón, sodná soľ karboxymetylškrobu, oxid titaničitý (E171).

Revolade 12,5 mg a 25 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú polysorbát 80 (E433).

Revolade 50 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172) a žltý oxid železitý (E172).

Revolade 75 mg filmom obalené tablety tiež obsahujú červený oxid železitý (E172) a čierny oxid železitý (E172).

Ako vyzerá Revolade a obsah balenia

Revolade 12,5 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, dvojjvypuklé, biele tablety s potlačou „GS MZ1“ a „12,5“ na jednej strane.

Revolade 25 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, dvojjvypuklé, biele tablety s potlačou „GS NX3“ a „25“ na jednej strane.

Revolade 50 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, dvojjvypuklé, hnedé tablety s potlačou „GS UFU“ a „50“ na jednej strane.

Revolade 75 mg filmom obalené tablety sú okrúhle, dvojjvypuklé, ružové tablety s potlačou „GS FFS“ a „75“ na jednej strane.

Liek sa dodáva v hliníkových blistroch v škatuli obsahujúcej 14 alebo 28 filmom obalených tabliet a v spoločných baleniach obsahujúcich 84 (3 balenia po 28) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu eltrombopag

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Revolade a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revolade
3. Ako užívať Revolade
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Revolade
6. Obsah balenia a ďalšie informácie
Pokyny na použitie

1. Čo je Revolade a na čo sa používa

Revolade obsahuje eltrombopag, ktorý patrí do skupiny liekov nazývaných agonisty trombopoetínových receptorov. Tieto lieky zvyšujú počet krvných doštičiek v krvi. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré potláčajú krvácanie alebo mu pomáhajú predchádzať.

- Revolade sa používa na liečbu krvácavého stavu nazývaného imunitná (primárna) trombocytopenia (ITP) u pacientov vo veku 1 roku a starších, ktorí užívali už iné lieky (kortikosteroidy alebo imunoglobulíny), ktoré u nich neúčinkovali.

ITP je spôsobená nízkym počtom krvných doštičiek (trombocytopeniou). Ľudia s ITP majú zvýšené riziko krvácania. Pacienti s ITP si môžu všimnúť príznaky, ako sú petechie (červené ploché okrúhle škvrny pod kožou veľkosti špendlíkovej hlavičky), podliatiny, krvácanie z nosa, krvácanie z ďasien a krvácanie, ktoré nevedia zastaviť, keď sa porežú alebo zrania.

- Revolade sa používa aj na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (trombocytopenie) u dospelých s infekciou spôsobenou vírusom hepatitídy C (HCV), ak mali problémy s vedľajšími účinkami počas liečby interferónom. Veľa ľudí s hepatitídou C má nízky počet krvných doštičiek, ktorý je nielen dôsledkom ochorenia, ale aj dôsledkom niektorých protívírusových liekov, ktoré sa používajú na jeho liečbu. Užívanie Revolade vám môže uľahčiť dokončiť celú liečbu protívírusovým liekom (peginterferónom a ribavirínom).
- Revolade sa môže používať aj na liečbu dospelých pacientov s nízkymi hodnotami krvného obrazu spôsobenými ťažkou aplastickou anémiou (SAA). SAA je choroba, pri ktorej je poškodená kostná dreň, čo spôsobuje nedostatok červených krviniek (anémiu), bielych krviniek (leukopéniu) a krvných doštičiek (trombocytopeniu).

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Revolade

Neužívajte Revolade

- **ak ste alergický** na eltrombopag alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6 pod „*Čo Revolade obsahuje*“).
➔ Ak si myslíte, že sa vás to týka, **poradte sa so svojim lekárom**.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Revolade, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte **problémy s pečeňou**. U ľudí, ktorí majú nízky počet krvných doštičiek ako aj chronické (dlhodobé) ochorenie pečene v pokročilom štádiu, je vyššie riziko vzniku vedľajších účinkov, vrátane život ohrozujúceho poškodenia pečene a krvných zrazenín. Ak váš lekár usúdi, že prínosy užívania Revolade prevažujú nad rizikami, počas vašej liečby vás bude pozorne sledovať.
- ak vám hrozí **riziko vzniku krvných zrazenín** v žilách alebo tepnách, alebo ak viete, že krvné zrazeniny sa vo vašej rodine vyskytujú často.
Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín vám môže hroziť:
 - s pribúdajúcim vekom
 - ak musíte dlhodobo zotrvať na lôžku
 - ak máte rakovinu
 - ak užívate antikoncepčné tablety alebo náhradnú hormonálnu liečbu
 - ak ste v nedávnom období podstúpili operáciu alebo utrpeli telesné zranenie
 - ak trpíte veľkou nadváhou (obezitou)
 - ak ste fajčiar
 - ak máte chronické ochorenie pečene v pokročilom štádiu➔ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte to svojmu lekárovi** predtým, ako začnete liečbu. Revolade neužívajte, pokiaľ váš lekár neusúdi, že očakávané prínosy liečby prevažujú nad rizikom vzniku krvných zrazenín.
- ak máte **šedý zákal** (zakaľovanie očnej šošovky)
- ak máte ďalšie **ochorenie krvi**, napríklad myelodysplastický syndróm (MDS). Predtým, ako začnete užívať Revolade, vám váš lekár urobí vyšetrenia, ktorými overí, či nemáte toto ochorenie krvi. Ak máte MDS a užívate Revolade, MDS sa vám môže zhoršiť.
➔ Ak sa vás niečo z uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi.

Očné vyšetrenia

Váš lekár vám odporučí, aby ste si dali urobiť vyšetrenie na šedý zákal. Ak nechodíte na pravidelné očné vyšetrenia, váš lekár vám zabezpečí pravidelné vyšetrenie. Možno absolvujete aj vyšetrenie na výskyt krvácania v sietnici a v okolí sietnice (svetlocitlivá vrstva buniek na zadnej strane oka).

Budete potrebovať pravidelné vyšetrenia

Predtým, ako začnete užívať Revolade, vám váš lekár urobí krvné vyšetrenia na kontrolu krviniek, vrátane krvných doštičiek. Tieto vyšetrenia sa budú opakovať v určitých intervaloch, pokiaľ budete liek užívať.

Krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene

Revolade môže spôsobiť výsledky krvných vyšetrení, ktoré môžu byť prejavmi poškodenia pečene - zvýšenie hladiny niektorých pečeňových enzýmov, najmä bilirubínu a alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy. Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Revolade na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, niektoré problémy s pečeňou sa môžu zhoršiť.

Predtým, ako začnete užívať Revolade a v určitých intervaloch počas jeho užívania budete musieť absolvovať krvné vyšetrenia na kontrolu funkcie pečene. Možno bude potrebné, aby ste Revolade prestali užívať, ak sa množstvo týchto látok priveľmi zvýši alebo ak sa prejavia iné znaky poškodenia pečene.

➔ **Prečítajte si informáciu „Problémy s pečeňou“ v časti 4 tejto písomnej informácie pre používateľa.**

Krvné vyšetrenia na kontrolu počtu krvných doštičiek

Ak prestanete užívať Revolade, v priebehu niekoľkých dní sa vám počet krvných doštičiek pravdepodobne znovu zníži. Počet krvných doštičiek vám bude váš lekár kontrolovať a prekonzultuje s vami vhodné opatrenia.

Veľmi vysoký počet krvných doštičiek môže zvýšiť riziko vzniku krvných zrazenín. Zrazeniny sa však môžu vytvoriť aj pri normálnom, ba dokonca nízkom počte krvných doštičiek. Váš lekár vám upraví dávku Revolade, aby sa počet krvných doštičiek priveľmi nezvýšil.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledujúcich prejavov **krvnej zrazeniny**:

- **opuch, bolesť** alebo zvýšená citlivosť **v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdku), zväčšené brucho, krv v stolici

Vyšetrenia na kontrolu funkcie kostnej drene

U ľudí, ktorí majú problémy s funkciou kostnej drene, lieky ako Revolade môžu problémy zhoršovať. Zmeny kostnej drene sa môžu prejaviť ako abnormálne (mimo normy) výsledky krvných vyšetrení. Váš lekár vám počas liečby s Revolade možno tiež urobí vyšetrenia, ktorými priamo skontroluje funkciu kostnej drene.

Kontroly zamerané na krvácanie v tráviacom trakte

Ak podstupujete liečbu založenú na interferóne a zároveň užívate Revolade, potom čo ukončíte užívanie Revolade, vás váš lekár bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom krvácania v žalúdku alebo čreve.

Sledovanie funkcie srdca

Váš lekár môže považovať za potrebné sledovať funkciu vášho srdca počas liečby s Revolade a vykonať elektrokardiografické vyšetrenie (EKG).

Starší ľudia (65-roční a starší)

Údaje o použití Revolade u pacientov vo veku 65 rokov a starších sú obmedzené. Pri použití Revolade je potrebná opatnosť, ak je váš vek 65 rokov alebo viac.

Deti a dospievajúci

Revolade sa neodporúča pre deti mladšie ako 1 rok, ktoré majú ITP. Neodporúča sa tiež pre osoby mladšie ako 18 rokov s nízkym počtom krvných doštičiek kvôli hepatitíde C alebo ťažkej aplastickej anémii.

Iné lieky a Revolade

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to aj lieky, ktoré ste si zaobstarali bez lekárskeho predpisu a vitamíny.

Niektoré bežné lieky sa vzájomne s Revolade ovplyvňujú - vrátane liekov viazaných na lekársky predpis, voľnopredajných liekov a minerálov. Patria sem:

- antacidá na liečbu **poruchy trávenia, pálenia záhy** alebo **žalúdočných vredov** (pozrite si aj „**Kedy treba Revolade užiť**“ v časti 3)
 - lieky nazývané statíny na **zníženie hladiny cholesterolu**
 - niektoré lieky na liečbu **infekcie spôsobenej vírusom HIV**, napríklad lopinavir a/alebo ritonavir
 - cyklosporín, ktorý sa používa pri **transplantáciách** alebo **imunitných ochoreniach**
 - minerály ako napríklad železo, vápnik, horčík, hliník, selén a zinok, ktoré možno nájsť vo **vitamínových a minerálnych doplnkoch** (pozrite si aj „**Kedy treba Revolade užiť**“ v časti 3)
 - lieky ako napríklad metotrexát a topotekán na liečbu **rakoviny**
- ➔ Ak užívate ktorýkoľvek z uvedených liekov, **povedzte to svojmu lekárovi**. Niektoré z nich sa nemajú užívať s Revolade, alebo môže byť potrebná úprava dávky, alebo môže byť potrebné zmeniť čas, kedy ich užívate. Váš lekár skontroluje lieky, ktoré užívate, a navrhne vhodné náhrady, ak to bude nutné.

Ak užívate aj lieky na predchádzanie vzniku krvných zrazenín, ste vystavený vyššiemu riziku krvácania. Lekár to s vami prekonzultuje.

Ak užívate **kortikosteroidy, danazol** a/alebo **azatioprin**, môže byť potrebné, aby ste ich počas liečby s Revolade užívali v nižšej dávke, alebo aby ste ich prestali užívať.

Revolade a jedlo a nápoje

Revolade neužívajte s mliečnymi jedlami alebo nápojmi, keďže vápnik obsiahnutý v mliečnych výrobkoch ovplyvňuje vstrebávanie tohto lieku. Pre viac informácií si pozrite „**Kedy treba Revolade užiť**“ v časti 3.

Tehotenstvo a dojčenie

Neužívajte Revolade, ak ste tehotná, pokiaľ vám to lekár výslovne neodporúča. Účinok Revolade počas tehotenstva nie je známy.

- **Ak ste tehotná**, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, **povedzte to svojmu lekárovi**.
- **Používajte spoľahlivý spôsob antikoncepcie**, kým užívate Revolade, aby nedošlo k otehotneniu.
- **Ak otehotniete počas liečby s Revolade**, povedzte to lekárovi.

Nedoďte, kým užívate Revolade. Nie je známe, či Revolade prechádza do materského mlieka.

➔ **Ak dojdete** alebo plánujete dojsť, povedzte to svojmu lekárovi.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Revolade u vás môže vyvolať závraty a mať ďalšie vedľajšie účinky, ktoré môžu znížiť vašu pozornosť.

➔ **Neved'te vozidlá ani neobsluhujte stroje**, pokiaľ si nie ste istý, že tento liek na vás takto nepôsobí.

3. Ako užívať Revolade

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Nemeňte dávku ani plánovaný čas užívania Revolade, pokiaľ vám to neodporučí váš lekár alebo lekárnik. Kým užívate Revolade, budete v starostlivosti lekára, ktorý má odborné skúsenosti s liečbou vášho ochorenia.

Koľko lieku užiť

Pre ITP

Dospelí a deti (6 až 17 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP sú **dve 25 mg vrecká** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, možno bude potrebné, aby ste začali liečbu **nižšou 25 mg dávkou**.

Deti (1 až 5 rokov) - zvyčajná úvodná dávka pre ITP je **jedno 25 mg vrecko** Revolade denne.

Pre hepatitídu C

Dospelí - zvyčajná úvodná dávka pre hepatitídu C je **jedno 25 mg vrecko** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, začnete liečbu **rovnakou 25 mg dávkou**.

Pre SAA

Dospelí - zvyčajná úvodná dávka pre SAA sú **dve 25 mg vrecká** Revolade denne. Ak máte východo/juhovýchodoázijský pôvod, možno bude potrebné, aby ste začali liečbu **nižšou 25 mg dávkou**.

Kým Revolade začne účinkovať, môžu prejsť 1 až 2 týždne. Na základe vašej reakcie na Revolade vám váš lekár môže odporučiť zmenu dennej dávky.

Ako podať dávku lieku

Prášok na perorálnu suspenziu je vo vreckách, ktorých obsah bude potrebné zmiešať predtým, ako užijete liek. Po časti 6 tejto písomnej informácie sú uvedené **pokyny na použitie**, ako miešať a podať liek. Ak máte otázky alebo nerozumiete pokynom na použitie, povedzte to svojmu lekárovi, zdravotnej sestre alebo lekárnikovi.

DÔLEŽITÉ – **Liek použite ihneď** potom, čo zmiešate prášok s vodou. Ak ho nepoužijete **do 30 minút** po zmiešaní, budete musieť miešať novú dávku. Perorálnu dávkovaciu striekačku už znovu nepoužívajte. Na prípravu každej dávky perorálnej suspenzie Revolade treba použiť novú jednorazovú perorálnu dávkovaciu striekačku.

Kedy treba Revolade užiť

Uistite sa, že –

- v priebehu **4 hodín pred** tým, ako užijete Revolade
- a **2 hodiny po** tom, ako užijete Revolade

neskonzumujete čokoľvek z nasledujúceho:

- **mliečne potraviny** ako syr, maslo, jogurt alebo zmrzlina
- **mlieko alebo mliečne koktejly**, nápoje obsahujúcich mlieko, jogurt alebo smotanu
- **antacidá**, čo je typ liekov na **poruchu trávenia a pálenie záhy**
- niektoré **minerálne a vitamínové doplnky**, vrátane železa, vápnika, horčíka, hliníka, selénu a zinku.

Pri nedodržaní tejto zásady sa liek nebude v organizme správne vstrebávať.



Podrobnejšie odporúčania o vhodných potravinách a nápojoch dostanete od svojho lekára.

Ak užijete viac Revolade, ako máte

Ihneď sa skontaktujte s lekárom alebo lekárnikom. Ak je to možné, ukážte mu balenie lieku alebo túto písomnú informáciu pre používateľa. Lekár vás bude sledovať kvôli akýmkoľvek prejavom alebo príznakom vedľajších účinkov a bezodkladne dostanete vhodnú liečbu.

Ak zabudnete užiť Revolade

Užite vašu ďalšiu dávku v obvyklom čase. Neužívajte viac ako jednu dávku Revolade v priebehu jedného dňa.

Ak prestanete užívať Revolade

Neprestaňte užívať Revolade bez toho, aby ste sa najprv poradili s lekárom. Ak vám lekár odporučí ukončiť liečbu, budú vám každý týždeň počas štyroch týždňov kontrolovať počet krvných doštičiek. Pozrite si tiež „*Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby*“ v časti 4.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Príznaky, ktoré si vyžadujú pozornosť: vyhľadajte lekára

U ľudí, ktorí užívajú Revolade buď na ITP, alebo na nízky počet krvných doštičiek v dôsledku hepatitídy C, môžu vzniknúť prejavy potenciálne závažných vedľajších účinkov. **Ak u vás vzniknú tieto príznaky, je dôležité, aby ste to povedali lekárovi.**

Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín

Niektorí ľudia môžu mať vyššie riziko vzniku krvných zrazenín a lieky ako Revolade môžu tento problém zhoršovať. Náhle upchatie krvnej cievy krvnou zrazeninou je menej častý vedľajší účinok a môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.



Bezodkladne vyhľadajte lekársku pomoc, ak u vás vzniknú prejavy a príznaky krvnej zrazeniny, napríklad:

- **opuch, bolesť, horúčava, začervenanie alebo zvýšená citlivosť v jednej nohe**
- **náhla dýchavičnosť**, najmä spolu s ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním
- bolesť brucha (žalúdku), zväčšené brucho, krv v stolici.

Problémy s pečeňou

Revolade môže spôsobiť zmeny, ktoré sa ukážu v krvných vyšetreniach a môžu byť prejavmi poškodenia pečene. Problémy s pečeňou (zvýšenie enzýmov, ktoré sa prejaví v krvných testoch) sú časté a môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb. Ďalšie problémy s pečeňou sú menej časté a môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.

Ak máte ktorýkoľvek z týchto prejavov problémov s pečeňou:

- **zožltnutie** kože a očných bielok (žltáčka)
- nezvyčajne **tmavo sfarbený moč**
- ➔ **bezodkladne to povedzte svojmu lekárovi.**

Krvácanie alebo tvorba podliatin po skončení liečby

V priebehu dvoch týždňov po skončení liečby s Revolade vám počet krvných doštičiek zvyčajne klesne späť na hodnotu pred začatím užívania Revolade. Nižší počet krvných doštičiek môže zvyšovať riziko krvácania alebo tvorby podliatin. Váš lekár vám bude kontrolovať počet krvných doštičiek najmenej 4 týždne po skončení užívania Revolade.

- ➔ Ak sa u vás po skončení užívania Revolade objavia krvácanie alebo podliatiny, **povedzte to svojmu lekárovi.**

Niektorí ľudia majú **krvácanie v tráviacom trakte** po ukončení liečby peginterferónom, ribavirínom alebo s Revolade. Príznaky zahŕňajú:

- čiernu dechtovitú stolicu (Zmena farby stolice je menej častý vedľajší účinok, ktorý môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb.)
- krv v stolici
- vracanie krvi alebo niečoho, čo vyzerá ako kávová usadenina
- ➔ Ak máte ktorýkoľvek z týchto príznakov, **povedzte to bezodkladne svojmu lekárovi.**

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u dospelých pacientov s ITP:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- prechladnutie
- nutkanie na vracanie (nauzea)
- hnačka
- kašeľ
- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest (infekcia horných dýchacích ciest)
- bolesť chrbta

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (alanínaminotransferáza (ALT))

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- bolesť svalov, svalový kŕč, svalová slabosť
- bolesť v kostiach
- silné menštruačné krvácanie
- bolesť hrdla a neprijemný pocit pri prehĺtaní
- problémy s očami zahŕňajúce abnormálne výsledky pri vyšetrení očí, suché oko, bolesť oka a neostré videnie
- vracanie
- chrípka
- opar (herpes)
- zápal pľúc
- podráždenie a zápal (opuch) prínosových dutín
- zápal (opuch) a infekcia mandlí
- infekcia pľúc, prínosových dutín, nosa a hrdla
- zápal ďasien
- strata chuti do jedla
- pocit mravčenia, pichanie alebo strata citlivosti
- znížená citlivosť kože
- pocit ospalosti
- bolesť ucha
- bolesť, opuch a citlivosť na dotyk v jednej nohe (obvykle v lýtku) s teplou kožou v postihnutom mieste (príznaky krvnej zrazeniny v hlbokoj žile)
- ohraničený opuch naplnený krvou spôsobený porušením cievy (hematóm)
- pocit tepla
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z ďasien, vredy v ústach
- výtok z nosa
- bolesť zubov
- bolesť brucha
- porucha funkcie pečene
- zmeny kože zahŕňajúce nadmerné potenie, svrbivé hrčkovité vyrážky, červené škvrny, zmeny vzhľadu kože
- vypadávanie vlasov
- penivý, spenený moč alebo bublinky v moči (príznak bielkoviny v moči)
- vysoká teplota, pocit horúčavy

- bolesť na hrudi
- pocit slabosti
- nespavosť, depresia
- migréna
- zhoršenie zraku
- pocit točenia (vertigo)
- plynatosť

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)
- znížený počet krvných doštičiek (trombocytopenia)
- znížený počet bielych krviniek
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšený počet eozinofilov
- zvýšený počet bielych krviniek (leukocytóza)
- zvýšená hladina kyseliny močovej
- znížená hladina draslíka
- zvýšená hladina kreatinínu
- zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy
- zvýšené pečeňové enzýmy (aspartátaminotransferáza (AST))
- zvýšený bilirubín v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zvýšené hladiny niektorých bielkovín

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- alergická reakcia
- prerušenie prívodu krvi do časti srdca
- náhla dýchavičnosť, najmä ak je sprevádzaná ostrou bolesťou v hrudníku a/alebo rýchlym dýchaním, čo môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach (pozrite si „**Vyššie riziko vzniku krvných zrazenín**“ uvedené vyššie v časti 4)
- strata funkcie časti pľúc spôsobená blokadou pľúcnej tepny
- možná bolesť, opuch a/alebo začervenanie okolo žily, ktoré môžu byť prejavmi krvnej zrazeniny v žile
- zožltnutie kože a/alebo bolesť brucha ktoré môžu byť prejavmi upchatia žlčových ciest, lézií na pečeni, poškodenia pečene v dôsledku zápalu (pozrite si „**Problémy s pečeňou**“ uvedené vyššie v časti 4)
- poškodenie pečene liekmi
- zrýchlený tep srdca, nepravidelný tep srdca, modravé sfarbenie kože, poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT), ktoré môžu byť prejavmi poruchy súvisiacej so srdcom a krvnými cievami
- krvná zrazenina
- návaly tepla
- bolestivé opuchy kĺbov spôsobené kyselinou močovou (dna)
- nedostatok záujmu, zmeny nálad, plač ktorý sa dá ťažko zastaviť alebo sa objaví v nečakanej chvíli
- problémy s rovnováhou, rečou a nervovými funkciami, chvenie
- bolestivá alebo nezvyčajná citlivosť kože
- ochrnutie na jednej strane tela
- migréna s aurou
- poškodenie nervov
- rozšírenie alebo opuch krvných ciev ktoré spôsobujú bolesť hlavy

- problémy s očami zahŕňajúce zvýšenú tvorbu slz, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), krvácanie v sietnici, suché oko
- problémy s nosom, hrdlom a prínosovými dutinami, problémy s dýchaním počas spánku
- pľuzgiere/vredy v ústach a hrdle
- strata chuti do jedla
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce častú stolicu, otravu jedlom a krv v stolici
- krvácanie z konečníka, zmena farby stolice, krv v stolici, nadúvanie, zápcha
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho alebo bolesť v ústach, bolestivý jazyk, krvácanie z ďasien, nepríjemný pocit v ústach
- spálenie slnkom
- pocit horúčavy, pocit úzkosti
- začervenanie alebo opuch v okolí rany
- krvácanie do kože v okolí katétra (ak je prítomný)
- pocit cudzieho telesa
- problémy s obličkami zahŕňajúce zápal obličiek, časté močenie v noci, zlyhanie obličiek, prítomnosť bielych krviniek v moči
- studený pot
- celkový pocit choroby
- infekcia kože
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu sfarbenia, olupovanie, začervenanie, svrbenie a potenie
- svalová slabosť
- nádor konečníka a hrubého čreva
-

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zmeny tvaru červených krviniek
- prítomnosť vyvíjajúcich sa bielych krviniek, ktoré môžu naznačovať určité choroby
- zvýšený počet krvných doštičiek
- znížená hladina vápnika
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zvýšený počet myelocytov
- zvýšený počet nesegmentovaných neutrofilov
- zvýšenie močoviny v krvi
- zvýšená hladina bielkovín v moči
- zvýšená hladina albumínu v krvi
- zvýšená hladina celkových bielkovín
- znížená hladina albumínu v krvi
- zvýšené pH moču
- zvýšená hladina hemaglobínu

Nasledujúce vedľajšie účinky boli navyše hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u detí (vo veku od 1 do 17 rokov) s ITP:

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** detí:

- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest)
- hnačka
- bolesť brucha
- kašeľ
- vysoká teplota
- nutkanie na vracanie (nauzea)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** detí:

- nespavosť (insomnia)
- bolesť zubov
- bolesť v nose a hrdle
- svrbenie a výtok z nosa alebo upchatý nos
- bolesť hrdla, výtok z nosa, zdurené nosovej sliznice a kýchanie
- problémy s ústnou dutinou zahŕňajúce sucho v ústach, bolesť v ústach, citlivý jazyk, krvácanie z ďasien, vredy v ústach

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade v kombinácii s peginterferónom a ribavirínom u pacientov s HCV:

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- bolesť hlavy
- strata chuti do jedla
- kašeľ
- nutkanie na vracanie (nauzea), hnačka
- bolesť svalov, svalová slabosť
- svrbenie
- pocit únavy
- horúčka
- nedostatok energie
- vysoká teplota
- nezvyčajné vypadávanie vlasov
- pocit slabosti
- ochorenie podobné chrípke
- opuch rúk alebo nôh
- zimnica

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- znížený počet červených krviniek (anémia)

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- infekcia močových ciest
- zápal nosových priechodov, hrdla a úst, príznaky podobné chrípke, sucho v ústach, bolestivá alebo zapálená ústna dutina, bolesť zubov
- pokles telesnej hmotnosti
- poruchy spánku, nezvyčajná ospalosť, depresia, úzkosť
- závrat, problémy s pozornosťou a pamäťou, zmena nálady
- znížená funkcia mozgu v dôsledku poškodenia pečene
- pocit mravčenia alebo strata citlivosti v rukách alebo nohách
- horúčka, bolesť hlavy
- problémy s očami zahŕňajúce zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), suché oko, malé žlté usadeniny v sietnici, zožltnutie očných bielok
- krvácanie v sietnici
- pocit točenia (vertigo)
- rýchly alebo nepravidelný tep srdca (palpitácie), dýchavičnosť
- vykašliavanie hlienu, výtok z nosa, chrípka, opar, bolesť hrdla a nepríjemný pocit pri prehltaní
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce vracanie, bolesť žalúdka, poruchu trávenia, zápchu, opuchnutý žalúdok, poruchy chuti, hemoroidy, bolesť/neríjemný pocit v žalúdku, opuchnuté cievy a krvácanie do pažeráka
- bolesť zubov
- problémy s pečeňou zahŕňajúce nádor v pečeni, zožltnutie očných bielkov alebo kože (žltáčka), poškodenie pečene liekmi (*pozrite si „Problémy s pečeňou“ uvedené vyššie v časti 4*)
- zmeny kože zahŕňajúce vyrážky, suchosť kože, ekzém, začervenanie kože, svrbenie, nadmerné potenie, nezvyčajné kožné výrastky, vypadávanie vlasov
- bolesť kĺbov, bolesť chrbta, bolesť v kostiach, bolesť končatín (ramien, nôh, rúk alebo chodidiel, svalové kŕče
- podráždenosť, celkový pocit choroby, kožné reakcie ako začervenanie alebo opuch a bolesť v mieste vpichu, bolesť a nepríjemný pocit v hrudníku, hromadenie tekutín v tele alebo v končatinách spôsobujúce opuch
- infekcia nosa, prínosových dutín, hrdla a horných dýchacích ciest, prechladnutie (infekcia horných dýchacích ciest), zápal sliznice priedušiek
- depresia, úzkosť, problémy so spánkom, nervozita

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch:

- zvýšená hladina cukru v krvi (glukóza)
- znížený počet bielych krviniek
- znížený počet neutrofilov
- znížená hladina albumínu v krvi
- znížená hladina hemoglobínu
- zvýšená hladina bilirubínu (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zmeny enzýmov, ktoré kontrolujú zrážanie krvi

Menej časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **menej ako 1 zo 100** osôb:

- bolesť pri močení
- poruchy srdcového rytmu (predĺženie intervalu QT)
- žalúdočná chrípka (gastroenteritída), bolesť hrdla
- pľuzgiere/vredy v ústach, zápal žalúdka
- zmeny kože zahŕňajúce zmenu farby, olupovanie, začervenanie, svrbenie, poškodenie a nočné potenie
- krvné zrazeniny v žilách vedúcich do pečene (možné poškodenie pečene a/alebo tráviaceho systému)
- nezvyčajná zrážavosť krvi v malých krvných cievach so zlyhaním obličiek
- vyrážky, podliatiny v mieste podania injekcie, pocit nepohody na hrudníku
- znížený počet červených krviniek (anémia) spôsobený nadmerným rozpadom červených krviniek (hemolytická anémia)
- zmätenosť, nepokoj
- zlyhanie pečene

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené ako súvisiace s liečbou Revolade u dospelých pacientov s ťažkou aplastickou anémiou (SAA):

Ak tieto vedľajšie účinky začnú byť závažné, povedzte o tom vášmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre.

Veľmi časté vedľajšie účinky

Môžu postihovať **viac ako 1 z 10** osôb:

- kašeľ
- bolesť hlavy
- bolesť v ústnej dutine a hrdle
- hnačka
- nevoľnosť (nutkanie na vracanie)
- bolesť kĺbov (artralgia)
- bolesť končatín (ramená, nohy, ruky a chodidlá)
- závrat
- silný pocit únavy
- horúčka
- zimnica
- svrbenie očí
- pľuzgiere v ústach
- krvácanie ďasien
- bolesť brucha
- svalové kŕče

Veľmi časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- abnormálne zmeny buniek v kostnej dreni
- zvýšená hladina pečeňových enzýmov (aspartátaminotransferázy (AST))

Časté vedľajšie účinky

Môžu postihnúť **menej ako 1 z 10** osôb:

- úzkosť
- depresia
- pocit chladu
- celkový pocit choroby
- problémy s očami zahŕňajúce problémy s videním, neostré videnie, zakalenú očnú šošovku (šedý zákal), škvrny alebo usadeniny v oku (opacity v sklovci), suché oko, svrbenie očí, zožltnutie očných bielok alebo kože
- krvácanie z nosa
- problémy s tráviacim systémom zahŕňajúce ťažkosti s prehĺtaním, bolesť v ústach, opuchnutý jazyk vracanie, strata chuti do jedla, bolesť/nepríjemný pocit v žalúdku, opuchnutý žalúdok, plynatosť, zápcha, porucha črevnej motility ktorá môže spôsobiť zápchu, nadúvanie, hnačku a/alebo vyššie uvedené príznaky, zmena farby stolice
- mdloby
- kožné problémy zahŕňajúce malé červené alebo fialové škvrny spôsobené krvácaním do kože (petechie), vyrážky, svrbenie, žihľavka, rana na koži
- bolesť chrbta
- bolesť svalov
- bolesť v kostiach
- celková slabosť (asténia)
- opuch tkanív dolných končatín v dôsledku nahromadenia tekutín
- abnormálne sfarbený moč
- prerušenie prívodu krvi do sleziny (infarkt sleziny)
- výtok z nosa

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- zvýšenie enzýmov v dôsledku rozpadu svalov (kreatínfosfokináza)
- hromadenie železa v tele (preťaženie železom)
- znížená hladina cukru v krvi (hypoglykémia)
- zvýšená hladina bilirubínu v krvi (látka, ktorá sa tvorí v pečeni)
- zvýšené hladiny pečenej enzýmov (aspartátaminotransferáza (AST))
- znížený počet bielych krviniek

Vedľajšie účinky s neznámou frekvenciou

Frekvenciu nemožno odhadnúť z dostupných údajov:

- zmena sfarbenia kože
- stmavnutie kože
- poškodenie pečene liekmi

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Revolade

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a vrecku.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Fóliové vrecko neotvárajte, až kým nie ste pripravený použiť ho. Po zmiešaní sa má Revolade perorálna suspenzia ihneď podať, ale môže sa uchovávať po dobu najviac 30 minút pri izbovej teplote.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Revolade obsahuje

25 mg prášok na perorálnu suspenziu

Liečivo v Revolade je eltrombopag. Každé vrecko obsahuje prášok na rekonštitúciu, ktorou sa získa 32 mg eltrombopag olamínu zodpovedajúceho 25 mg voľnej kyseliny eltrombopagu.

Ďalšie zložky sú manitol, sukralóza a xantánová guma.

Ako vyzerá Revolade a obsah balenia

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu je k dispozícii v súpravách, ktoré obsahujú 30 vreciek; každé vrecko obsahuje červenohnedý až žltý prášok. Každé balenie obsahuje 30 vreciek, jednu 40 ml opakovane použiteľnú fľašku na miešanie s viečkom a uzáverom a 30 jednorazových perorálnych dávkovacích striekačiek.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovinsko

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Τάτο písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

POKYNY NA POUŽITIE

Revolade 25 mg prášok na perorálnu suspenziu

(eltrombopag)

Prečítajte si a postupujte podľa týchto pokynov na prípravu dávky Revolade a podajte ju pacientovi. Ak máte akékoľvek otázky, alebo ak poškodíte alebo stratíte ktorúkoľvek súčasť súpravy, poraďte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom.

Predtým, ako začnete

Prečítajte si najskôr tieto informácie

- Prášok Revolade sa musí zmiešať len s **vodou** izbovej teploty.




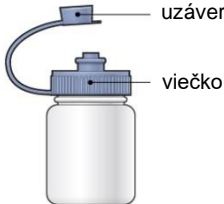
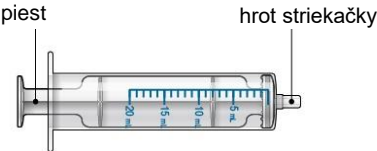
Liek podajte pacientovi ihneď potom, čo zmiešate prášok s vodou. Ak nepoužijete liek **do 30 minút** po zmiešaní, budete musieť miešať novú dávku.

Nepoužitú zmes zlikvidujte domovým odpadom; **nevyliievajte ju do kanalizácie**.

- Snažte sa, aby liek neprišiel do kontaktu s kožou. Ak k tomu dôjde, oblasť okamžite umyte mydlom a vodou. Ak sa u vás objaví kožná reakcia, alebo ak máte akékoľvek otázky, obráťte sa na lekára.
- Ak rozsypete prášok alebo rozležete tekutinu, očistite to vlhkou utierkou (pozrite krok 14 v pokynoch).
- **Dbajte na to, že** deti sa nebudú hrať s fľaškou, uzáverom, viečkom alebo striekačkami – existuje riziko udusenía, ak ich deti vložia do úst.

Čo potrebujete

Každá súprava Revolade prášok na perorálnu suspenziu obsahuje:

30 vreciek s práškom	
1 opakovane použiteľná fľaška na miešanie s viečkom a uzáverom (<i>poznámka – môže dôjsť k zafarbeniu fľašky na miešanie</i>)	
30 jednorazových perorálnych dávkovacích striekačiek	

Na prípravu a podanie dávky Revolade potrebujete:

- správny počet vreciek, ktorý predpísal váš lekár (dodávaných v súprave)
- 1 opakovane použiteľnú fľašku na miešanie s viečkom a uzáverom (dodávaná v súprave)
- 1 jednorazovú perorálnu dávkovaciu striekačku (dodávaná v súprave)
- 1 pohár alebo šálku naplnenú pitnou vodou (nie je súčasťou súpravy)
- nožnice na otvorenie vrečka (nie sú súčasťou súpravy)

Uistite sa, že fľaška, uzáver a viečko sú suché predtým, ako ich použijete.

Príprava dávky

1. Uistite sa, že viečko nie je na fľaške na miešanie.

2. Naplňte striekačku 20 ml pitnej vody z pohára alebo šálky. Na prípravu každej dávky perorálnej suspenzie Revolade treba použiť

novú jednorazovú perorálnu dávkovaciú striekačku.

- Začnite tlačiť piest úplne do striekačky.
- Vložte hrot striekačky úplne do vody.
- Vytiahnite piest na značku 20 ml na striekačke.



3. Vyprázdňte striekačku s vodou do otvorenej fľašky na miešanie.

- Pomaly zatlačte piest úplne do striekačky.



4. Zo súpravy užite len predpísaný počet vreciek pre jednu dávku.

- **25 mg dávka — 1 vrecko**
- **50 mg dávka — 2 vrecká**
- **75 mg dávka — 3 vrecká**

5. Pridajte prášok z predpísaného počtu vreciek do fľašky.

- Poklepte na hornú časť každého vrecka, aby ste sa uistili, že obsah spadne na dno.
- Rozstrihnite hornú časť každého vrecka nožnicami.
- Vyprázdňte obsah každého vrecka do fľašky na miešanie.
- Uistite sa, že nedošlo k rozsypaniu prášku mimo fľašky na miešanie.



6. Zaskrutkujte viečko na fľaške na miešanie. Uistite sa, že uzáver je pevne nasadený na viečko, a tak je zatvorený.

7. Jemne a pomaly miešajte fľaškou dopredu a dozadu po dobu najmenej 20 sekúnd, aby sa zmiešala voda s práškom.





- **Netraste fľaškou silno** – z lieku by sa mohla vytvoriť pena.



Podanie dávky pacientovi

8. Uistite sa, že piest je úplne zatlačený do striekačky.

- **Stiahnite uzáver** z viečka na fľaške na miešanie.
- **Vložte hrot striekačky** do otvoru na viečku na fľaške.

<p>9. Naplňte striekačku liekom.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otočte fľašku na miešanie hore dnom spolu so striekačkou. • Piest ťahajte späť dovedy, až kým všetok liek nie je v striekačke. • Liek je tmavohnedá tekutina. • Vyberte striekačku z fľašky. 	
<p>10. Podajte liek pacientovi. Urobte to hneď, ako namiešate dávku.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vložte hrot striekačky k vnútornej strane líca pacienta. • Pomaly zatlačte piest úplne dole, takže liek sa dostane do úst pacienta. <p>Uistite sa, že pacient má čas na prehĺtnutie dávky.</p>	
<p>DÔLEŽITÉ: Teraz ste podali pacientovi takmer jeho celú dávku lieku. Vo fľaške však ešte stále trochu zostalo, aj keď to nemusíte vidieť. Teraz je potrebné, aby ste urobili kroky 11 až 13 a uistili sa tak, že pacient dostane všetok liek.</p>	
<p>11. Znovu naplňte striekačku, tentokrát 10 ml pitnej vody.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Začnite tlačiť piest úplne do striekačky. • Vložte hrot striekačky úplne do vody. • Vytiahnite piest na značku 10 ml na striekačke. 	
<p>12. Vyprázdňte striekačku s vodou do otvorenej fľašky na miešanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vložte hrot striekačky do otvoru na viečku na fľaške na miešanie. • Pomaly zatlačte piest úplne do striekačky. • Nasad'te uzáver pevne späť na viečko na fľaške na miešanie. 	
<p>13. Zopakujte kroky 7 až 10 – jemne potraste fľaškou na miešanie, aby sa zamiešal zvyšok lieku, potom podajte zvyšok tekutiny pacientovi.</p>	
<p>Čistenie</p>	
<p>14. Ak rozsypete prášok alebo rozležete zmiešaný liek, očistite to vlhkou utierkou na jednorazové použitie. Môžete použiť jednorazové rukavice, takže sa vám koža neznečistí.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zlikvidujte utierku a rukavice použité na čistenie domovým odpadom. 	
<p>15. Očistite zariadenie na miešanie.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Použitú perorálnu dávkovaciu striekačku zahod'te. Na prípravu každej dávky perorálnej suspenzie Revolade treba použiť novú jednorazovú perorálnu dávkovaciu striekačku. • Opláchnite fľašku na miešanie a viečko pod tečúcou vodou. (Môže dôjsť k zafarbeniu fľašky na miešanie liekom. To je normálne.) • Nechajte všetko zariadenie vysušiť na vzduchu. • Umyte si ruky mydlom a vodou. 	
<p>Potom čo použijete všetkých 30 vreciek v súprave, zlikvidujte fľašku. Vždy začnite s úplnou novou súpravou pre každých 30 vreciek.</p>	

Uchovávajte Revolade prášok na perorálnu suspenziu, vrátane dávkovacej súpravy, a všetky lieky mimo dohľadu a dosahu detí.