

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 12,5 mg eltrombopag.

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 50 mg eltrombopag.

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 75 mg eltrombopag.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 7,9 mm) με τυπωμένα τα αρχικά «GS MZ1» και το «12,5» στη μια πλευρά.

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10,3 mm) με τυπωμένα τα αρχικά «GS NX3» και το «25» στη μια πλευρά.

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Καφέ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10,3 mm) με τυπωμένα τα αρχικά «GS UFU» και το «50» στη μια πλευρά.

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ροζ, στρογγυλό, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10,3 mm) με τυπωμένα τα αρχικά «GS FFS» και το «75» στη μια πλευρά.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Revolade ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Revolade ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας, ο βαθμός της οποίας αποτελεί τον κύριο παράγοντα που εμποδίζει την έναρξη ή περιορίζει την ικανότητα διατήρησης της βέλτιστης θεραπείας που βασίζεται στην ιντερφερόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Revolade ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με επίκτητη σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA) οι οποίοι είτε παρουσίασαν ανθεκτικότητα σε προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική θεραπεία και είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη γιατρού ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων ή στη διαχείριση της χρόνιας ηπατίτιδας C και των επιπλοκών της.

#### Δοσολογία

Οι απαιτήσεις για χορήγηση της δόσης του eltrombopag πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τους αριθμούς αιμοπεταλίων του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας με eltrombopag δεν θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση του αριθμού αιμοπεταλίων.

Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση στο eltrombopag από την φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου (βλέπε παράγραφο 5.2) Όταν εναλλάσσονται οι φαρμακοτεχνικές μορφές του δισκίου και του πόσιμου εναιωρήματος, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία για 2 εβδομάδες.

#### Αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση του eltrombopag προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένας αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Το eltrombopag δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά αυξήθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του eltrombopag και μειώθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.

#### *Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του eltrombopag είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες ή Ταϊλανδοί), το eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά σε μειωμένη δόση ίση με 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 1 έως 5 ετών

Η συνιστώμενη αρχική δόση eltrombopag είναι 25 mg άπαξ ημερησίως.

*Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Μετά από την έναρξη του eltrombopag, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  όπως χρειάζεται για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Μην υπερβείτε δόση των 75 mg ημερησίως.

Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να διενεργούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με eltrombopag και το δοσολογικό σχήμα του eltrombopag να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Κατά τη θεραπεία με eltrombopag, οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως μέχρι να επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  για τουλάχιστον 4 εβδομάδες). Στη συνέχεια οι γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων των αριθμών των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται μηνιαίως.

**Πίνακας 1 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με ITP**

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/ $\mu\text{l}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag και/ή συγχρησιμοποιήστε φάρμακο για την θεραπεία της ITP, ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων προς αποφυγή ή μείωση της αιμορραγίας.
>150.000/ $\mu\text{l}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείντε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
>250.000/ $\mu\text{l}$	Διακόψτε το eltrombopag, αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg.

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα αύξηση της δόσης σε 25 mg την ημέρα.

♦ Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως θα πρέπει να γα ληφθεί υπόψη δόση 12,5 mg άπαξ ημερησίως, ή εναλλακτικά 25 mg άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα.

Το eltrombopag μπορεί να χορηγείται επιπλέον άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP. Το δοσολογικό σχήμα των συγχρησιμοποιούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP θα πρέπει να τροποποιείται, όπως ενδείκνυται ιατρικά, προς αποφυγή υπερβολικών αυξήσεων των αριθμών των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με eltrombopag.

Είναι αναγκαίο να περιμένετε τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ώστε να διαπιστώσετε την επίδραση τυχόν αναπροσαρμογής της δόσης στην αιμοπεταλιακή ανταπόκριση του ασθενούς πριν λάβετε υπόψη άλλη αναπροσαρμογή της δόσης.

Η συνήθης αναπροσαρμογή της δόσης του eltrombopag, είτε μείωση, είτε αύξηση, θα ήταν 25 mg άπαξ ημερησίως

### *Διακοπή*

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδο επαρκές για την αποφυγή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag στα 75 mg άπαξ ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά κατά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται σε μεμονωμένη βάση από τον θεράποντα ιατρό. Σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση σχετικά με τη σπληνεκτομή. Η επανεμφάνιση θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά από διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που σχετίζεται με θρομβοπενία*

Όταν το eltrombopag χορηγείται σε συνδυασμό με αντιικά θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις πλήρεις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για αναλυτικά στοιχεία των σχετικών πληροφοριών για την ασφάλεια ή τις αντενδείξεις.

Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά άρχισαν να αυξάνονται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη του eltrombopag. Ο σκοπός της θεραπείας με το eltrombopag θα πρέπει να είναι η επίτευξη του ελάχιστου αριθμού αιμοπεταλίων που χρειάζεται για την έναρξη αντιικής θεραπείας, σε συμφωνία με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής. Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, ο σκοπός της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ένα επίπεδο το οποίο αποτρέπει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών αιμορραγίας, συνήθως γύρω στα 50.000-75.000/μl. Αριθμοί αιμοπεταλίων >75.000/μl θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση του eltrombopag που απαιτείται για την επίτευξη των στόχων. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

### *Αρχικό δοσολογικό σχήμα*

Η χορήγηση του eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με HCV με καταγωγή από την Ανατολική Ασία ή ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε. παράγραφο 5.2).

### *Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Η δόση του eltrombopag πρέπει να προσαρμόζεται ανά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες για την επίτευξη του επιθυμητού αριθμού των αιμοπεταλίων που απαιτείται για την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα πριν από την επόμενη δόση της αντιικής θεραπείας. Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες προσαρμογές της δόσης του eltrombopag (βλέπε Πίνακα 2).

Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, η δόση του eltrombopag πρέπει να προσαρμόζεται ως απαιτείται για την αποφυγή μείωσης της δόσης της πεγκιντερφερόνης λόγω της μείωσης του αριθμού αιμοπεταλίων, που ενδέχεται να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλέπε Πίνακα 2). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας έως την επίτευξη σταθερού αριθμού αιμοπεταλίων, συνήθως περίπου 50.000-75.000/μl. Οι γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικής κυκλοφορίας θα πρέπει να διενεργούνται μηνιαίως μετέπειτα. Θα πρέπει να εξετάζονται μειώσεις της ημερήσιας δόσης κατά 25 mg αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβεί τον απαιτούμενο στόχο. Συνιστάται αναμονή 2 εβδομάδων για την αξιολόγηση αυτών των επιδράσεων και τυχόν μεταγενέστερων προσαρμογών της δόσης.

Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τη δόση των 100 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως.

## Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με HCV κατά τη διάρκεια αντιικής θεραπείας

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/μl μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 100 mg/ημέρα.
≥50.000/μl έως ≤100.000/μl	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag ως απαιτείται προς αποφυγή μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.
>100.000/μl έως ≤150.000/μl	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνате 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
>150.000/μl	Διακόψτε το eltrombopag. Αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≤100.000/μl, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg*.

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται η εκ νέου χορήγηση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

♦ Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες μειώσεις της δόσης του eltrombopag.

### Διακοπή

Εάν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag στα 100 mg δεν έχει επιτευχθεί το απαιτούμενο επίπεδο αιμοπεταλίων για την έναρξη αντιικής θεραπείας, το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται όταν διακόπτεται η αντιική θεραπεία εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά. Η υπερβολική ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή οι σημαντικές ανωμαλίες των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας επίσης απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

## Σοβαρή απλαστική αναιμία

### *Αρχικό θεραπευτικό σχήμα*

Το eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 50 mg άπαξ ημερησίως. Για ασθενείς με καταγωγή από την Ασία, η χορήγηση του eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά με μειωμένη δόση στα 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2). Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά όταν οι ασθενείς έχουν υπαρκτές κυτταρογενετικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7.

### *Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Η αιματολογική ανταπόκριση απαιτεί τιτλοποίηση της δόσης γενικά ως τα 150 mg, και μπορεί να πάρει έως 16 εβδομάδες μετά την έναρξη του eltrombopag (βλέπε παράγραφο 5.1). Η δόση του eltrombopag θα πρέπει να προσαρμόζεται ανά 50 mg κάθε 2 εβδομάδες όπως απαιτείται ώστε να επιτευχθεί ο στόχος αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg άπαξ ημερησίως, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στα 50 mg άπαξ ημερησίως πριν αυξήσετε το ποσό της δόσης κατά 50 mg. Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τη δόση των 150 mg eltrombopag ημερησίως. Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με eltrombopag και το δοσολογικό σχήμα του eltrombopag να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία**

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/ $\mu\text{l}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 50 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 150 mg/ημέρα.  Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg άπαξ ημερησίως, αυξήστε τη δόση στα 50 mg άπαξ ημερησίως πριν αυξήσετε το ποσό της δόσης κατά 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων
>150.000/ $\mu\text{l}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 50 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης.
>250.000/ $\mu\text{l}$	Διακόψτε το eltrombopag για μία τουλάχιστον εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 50 mg.

### *Απομείωση για ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση τριπλής σειράς (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια)*

Για ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση τριπλής σειράς, περιλαμβανομένης ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 8 εβδομάδες: η δόση του eltrombopag μπορεί να μειωθεί κατά 50%.

Αν οι αριθμοί παραμείνουν σταθεροί μετά από 8 εβδομάδες με τη μειωμένη δόση, τότε το eltrombopag πρέπει να διακόπτεται και να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις. Αν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέσει  $< 30.000/\mu\text{l}$ , η αιμοσφαιρίνη πέσει  $< 9 \text{ g/dl}$  ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC)  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , η θεραπεία με eltrombopag μπορεί να αρχίσει ξανά στην προηγούμενα αποτελεσματική δόση.

### *Διακοπή*

Αν δεν έχει παρουσιαστεί αιματολογική ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται. Αν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, θα πρέπει να αξιολογείται αν η χορήγηση eltrombopag είναι κατάλληλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Υπερβολικές ανταποκρίσεις στον αριθμό αιμοπεταλίων (όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3) ή σημαντικές ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κάνουν επίσης απαραίτητη τη διακοπή του eltrombopag (βλέπε παράγραφο 4.8).

### *Ειδικοί πληθυσμοί*

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν το eltrombopag με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή κάνοντας εξέταση ούρων (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ΙΤΡ με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση eltrombopag θεωρηθεί απαραίτητη σε ασθενείς με ΙΤΡ με ηπατική δυσλειτουργία, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Μετά την έναρξη χορήγησης eltrombopag σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 3 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με θρομβοπενία που πάσχουν από χρόνια HCV και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh  $\leq 6$ ). Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ασθενείς με απλαστική αναιμία και ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν το eltrombopag στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2). Μετά την έναρξη του eltrombopag σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 2 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης ηπατικής λειτουργίας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με θρομβοπενία με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο που αντιμετωπίζονται με eltrombopag είτε στα πλαίσια της προετοιμασίας για επεμβατική διαδικασία ή σε ασθενείς με HCV που υποβάλλονται σε αντιική θεραπεία και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

#### *Ηλικιωμένοι*

Τα δεδομένα από τη χρήση της eltrombopag σε ασθενείς με ΙΤΡ ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ΙΤΡ ηλικίας άνω των 85 ετών. Στις κλινικές μελέτες με eltrombopag, δεν παρατηρήθηκαν συνολικά κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια του eltrombopag ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και νεότερους ασθενείς. Η λοιπή αναφερόμενη κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους και τους νεότερους ασθενείς, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων μεγαλύτερων ατόμων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα δεδομένα από τη χρήση του eltrombopag σε ασθενείς με HCV και SAA ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).



### *Ασιάτες ασθενείς*

Σε ασθενείς με καταγωγή από την Ασία (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες ή Ταϊλανδοί) περιλαμβανομένων αυτών με ηπατική δυσλειτουργία, το eltrombopag πρέπει να χορηγείται σε δόση 25 mg άπαξ (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται και να τηρούνται τα συνήθη κριτήρια για περαιτέρω τροποποίηση της δόσης.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Το Revolade δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους με ITP λόγω ανεπαρκών δεδομένων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) με χρόνια θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με HCV ή SAA δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιαδήποτε προϊόντα, όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα (ή λοιπά διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο) ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο eltrombopag ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά θανατηφόρας μη αντιροπούμενης ηπατικής ανεπάρκειας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, όπως ορίζεται από τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης  $\leq 35\text{g/l}$  ή τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD)  $\geq 10$ , κατά τη θεραπεία με eltrombopag σε συνδυασμό με θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης διαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης  $\leq 35\text{g/l}$ ) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Η θεραπεία με το eltrombopag σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της προχωρημένης HCV και μόνο όταν οι κίνδυνοι εμφάνισης θρομβοπενίας ή προσωρινής διακοπής της αντιϊκής θεραπείας απαιτούν παρέμβαση. Απαιτείται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, στην περίπτωση που η θεραπεία θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

### Συνδυασμός με αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

## Κίνδυνος εμφάνισης ηπατοτοξικότητας

Η χορήγηση eltrombopag μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η χολερυθρίνη ορού θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη eltrombopag, ανά 2 εβδομάδες κατά τη φάση προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από τεκμηρίωση σταθερής δόσης. Το eltrombopag αναστέλλει τα UGT1A1 και OATP1B1, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Αν τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι αυξημένα πρέπει να πραγματοποιείται προσδιορισμός του κλάσματος. Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ελέγχων ορού θα πρέπει να αξιολογούνται με επαναληπτικό έλεγχο μέσα σε 3 έως 5 ημέρες. Εάν επιβεβαιωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές, οι ηπατικοί έλεγχοι ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν, να σταθεροποιηθούν ή να επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα οι μη φυσιολογικές τιμές. Το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται εάν αυξηθούν τα επίπεδα ALT ( $\geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ $\times$  ULN] σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή  $\geq 3x$  την τιμή αναφοράς ή  $>5 \times$  ULN, όποιο είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών προ-θεραπείας) και είναι:

- επιδεινούμενα, ή
- εμμένοντα για  $\geq 4$  εβδομάδες, ή
- συνοδεύονται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, ή
- συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ενδείξεις αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση eltrombopag σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Σε ασθενείς με ITP και SAA θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μικρότερη δόση έναρξης eltrombopag. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

## Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (χρήση με ιντερφερόνη)

Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C: Απαιτείται παρακολούθηση για τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή με βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη.

Οι ασθενείς με χρόνια HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη- $\alpha$ . Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, παρουσιάστηκε πιο συχνά ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κισσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος του eltrombopag (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή με βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης SVR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης  $\leq 35$ g/l) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης. Για τα κριτήρια διακοπής θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της ιντερφερόνης. Το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση που η αντιική θεραπεία διακοπεί λόγω ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης.

## Θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία που βασίζεται σε ιντερφερόνη (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ). Οι θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές που αναφέρθηκαν συμπεριλάμβαναν φλεβικά και αρτηριακά επεισόδια. Τα ΘΕΕ στην πλειονότητα τους δεν ήταν σοβαρά και απέδραμαν έως το τέλος της μελέτης. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν eltrombopag έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο). Δεν παρατηρήθηκε ειδική χρονική σχέση μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εμφάνισης των ΘΕΕ. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 60$  ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ΘΕΕ.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (CLD) που έλαβαν 75 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση. Έξι από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με CLD που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (όλα του συστήματος της πυλαίας φλέβας) και 2 από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ένα στο σύστημα της πυλαίας φλέβας και ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου). Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν την θρομβωτική επιπλοκή σε αριθμό αιμοπεταλίων  $>200.000/\mu\text{l}$  και εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση eltrombopag. Το eltrombopag δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια στα πλαίσια προετοιμασίας για επεμβατικές διαδικασίες.

Στις κλινικές μελέτες του eltrombopag στην ITP, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε χαμηλούς και φυσιολογικούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του eltrombopag σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή. Συμπεριλαμβάνονται, χωρίς όμως να περιορίζονται σε κληρονομικούς (π.χ. Παράγοντας Leiden V) ή επίκτητους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), προχωρημένη ηλικία, ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινητοποίησης, κακοήθειες, αντισυλληπτικά και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, χειρουργείο/τραυματισμός, παχυσαρκία και κάπνισμα. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με eltrombopag εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβεί τα επιθυμητά επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ΘΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Σε μία κλινική μελέτη στην ανθεκτική SAA, δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό ΘΕΕ εντούτοις ο κίνδυνος τέτοιων περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που έχουν εκτεθεί. Καθώς η υψηλότερη εγκεκριμένη δόση ενδείκνυται για ασθενείς με SAA (150 mg/ημέρα) και λόγω της φύσης της αντίδρασης, μπορεί να αναμένεται ΤΕΕ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον διαπιστωμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Εάν κριθεί κατάλληλη η χορήγηση θεραπείας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν το eltrombopag χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Αιμορραγία μετά από διακοπή eltrombopag

Θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί κατά τη διακοπή της θεραπείας με eltrombopag. Μετά από διακοπή του eltrombopag, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται εάν διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag παρουσία αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Συνιστάται ότι, εάν διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag, να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία ITP σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Στην πρόσθετη ιατρική διαχείριση μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η διακοπή θεραπείας με αντιπηκτικά ή/και αντιαιμοπεταλιακά, η αναστροφή της αντιπηκτικότητας ή η αιμοπεταλιακή υποστήριξη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες μετά από διακοπή του eltrombopag.

Σε κλινικές μελέτες της HCV, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων, μετά από διακοπή της πεγκιντεροφρόνης, της ριμπαβιρίνης και του eltrombopag. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

### Σχηματισμός ρετικουλίνης μυελού των οστών και κίνδυνος εμφάνισης ίνωσης μυελού των οστών

Το eltrombopag μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης ινών ρετικουλίνης εντός του μυελού των οστών. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος, όπως με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Πριν από την έναρξη eltrombopag, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ώστε να τεκμηριωθεί αρχικό επίπεδο κυτταρικών μορφολογικών ανωμαλιών. Μετά από την αναγνώριση σταθερής δόσης eltrombopag, θα πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαίως γενική εξέταση αίματος με αριθμό λευκοκυττάρων κατά τύπο. Εάν παρατηρηθούν ανώριμα ή δυσπλαστικά κύτταρα, θα πρέπει να εξεταστούν τα επιχρίσματα περιφερικού αίματος για νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. δακρύρροια και εμπύρνα ερυθροκύτταρα, ανώριμα λευκοκύτταρα) ή κυτταροπενίες. Εάν ο ασθενής αναπτύξει νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες ή κυτταροπενίες, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag και να ληφθεί βιοψία μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης χρώσης για ίνωση.

### Εξέλιξη υπαρχόντων μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS)

Υπάρχει θεωρητική ανησυχία ότι οι αγωνιστές του TPO-R μπορούν να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιματολογικών κακοηθειών όπως το MDS. Οι αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R) είναι αυξητικοί παράγοντες που οδηγούν σε θρομβοποιητική επέκταση προγεννητικών κυττάρων, διαφοροποίηση και παραγωγή αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας TPO εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων της μυελογενούς σειράς. Για αγωνιστές υποδοχέων TPO, υπάρχει μια ανησυχία ότι μπορεί να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιμοποιητικών κακοηθειών, όπως τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Σε κλινικές μελέτες με ένα αγωνιστή TPO-R σε ασθενείς με MDS, παρατηρήθηκαν περιστατικά παροδικών αυξήσεων του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιστατικά εξέλιξης της νόσου MDS σε οξεία μυελογενή λευκαιμία (AML).

Η διάγνωση της ITP ή SAA σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με τον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων που παρουσιάζονται με την θρομβοπενία, ιδιαίτερα θα πρέπει να αποκλεισθεί η διάγνωση MDS. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναρρόφησης μυελού των οστών και βιοψίας κατά την πορεία της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, αυτών με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Revolade δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που οφείλεται σε MDS. Το Revolade δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελετών για την θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω MDS.

#### Κυτταρογενετικές ανωμαλίες και εξέλιξη σε MDS/AML σε ασθενείς με SAA

Είναι γνωστό ότι κυτταρογενετικές ανωμαλίες παρουσιάζονται σε ασθενείς με SAA. Δεν είναι γνωστό εάν το eltrombopag αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε ασθενείς με SAA. Στην κλινική μελέτη φάσης II για ανθεκτική SAA με eltrombopag, με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενα ανά δύο εβδομάδες ως ένα μέγιστο 150 mg/ημέρα (ELT112523), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος για τη μελέτη έως την εμφάνιση κυτταρογενετικής ανωμαλίας ήταν 2,9 μήνες.

Στη φάσης II κλινική μελέτη με eltrombopag στην ανθεκτική SAA σε δόση 150 mg/ημέρα ( με εθνολογικές ή σχετιζόμενες με την ηλικία προσαρμογές όπως ενδείκνυται (ELT116826), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 3 της θεραπείας με eltrombopag και ένας ασθενείς είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 6.

Σε κλινικές μελέτες με eltrombopag σε SAA, το 4% των ασθενών (5/133) διαγνώστηκαν με MDS. Ο διάμεσος χρόνος για την διάγνωση ήταν 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με eltrombopag.

Για τους ασθενείς SAA που παρουσίασαν ανθεκτικότητα ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία η εξέταση του μυελού των οστών με αναρρόφηση για κυτταρογενετική συνιστάται πριν από την έναρξη eltrombopag, μετά από 3 μήνες θεραπείας και 6 μήνες μετά. Εάν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, πρέπει να αξιολογείται κατά πόσον η συνέχιση του eltrombopag είναι κατάλληλη.

#### Οφθαλμικές μεταβολές

Καταρράκτες παρατηρήθηκαν σε τοξικολογικές μελέτες με eltrombopag σε τρωκτικά (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (n=1.439), αναφέρθηκε εξέλιξη προ-υπάρχοντος καταρράκτη(ες) κατά την έναρξη ή περιστατικά καταρράκτη στο 8% της ομάδας του eltrombopag και στο 5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, κυρίως Βαθμού 1 ή 2, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HCV που έλαβαν ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και eltrombopag (2% της ομάδας του eltrombopag και 2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου). Οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς (προαμφιβληστροειδική), κάτω από τον αμφιβληστροειδή (υπαμφιβληστροειδική), ή εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού. Συνιστάται συνήθης οφθαλμολογική παρακολούθηση των ασθενών για καταρράκτες.

#### Παράταση διαστήματος QT/QTc

Μία μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε δόση eltrombopag 150 mg την ημέρα δεν έδειξε σημαντική κλινική επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση. Παράταση του διαστήματος QTc έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ITP και σε ασθενείς με θρομβοπενία με HCV. Η κλινική σημασία αυτών των συμβάντων παράτασης του διαστήματος QTc παραμένει άγνωστη.

#### Απώλεια ανταπόκρισης σε eltrombopag

Η απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης με θεραπεία με eltrombopag εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να εκκινήσει έρευνα για αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ρετικουλίνης του μυελού των οστών.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παραπάνω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για την ΙΤΡ ισχύουν επίσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

## Παρέμβαση σε εργαστηριακές εξετάσεις

Το eltrombopag είναι έντονα χρωματισμένο και για αυτό το λόγο έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει σε μερικές εργαστηριακές εξετάσεις. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Revolade έχουν αναφερθεί αποχρωματισμός του ορού και παρέμβαση στις εξετάσεις για ολική χολερυθρίνη και κρεατινίνη. Αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα δεν συμφωνούν με τις κλινικές παρατηρήσεις, ο επανέλεγχος με τη χρήση διαφορετικής μεθόδου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της εγκυρότητας του αποτελέσματος.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### Επιδράσεις του eltrombopag σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### Αναστολείς της αναγωγής HMG CoA

Η χορήγηση eltrombopag 75 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες με εφάπαξ δόση 10 mg του υποστρώματος της OATP1B1 και της BCRP ροσουβαστατίνης σε 39 υγιή ενήλικα άτομα αύξησε τη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης πλάσματος κατά 103% (90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 82%, 126%) και  $AUC_{0-\infty}$  55% (90% CI: 42%, 69%). Αλληλεπιδράσεις αναμένονται ακόμη με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Όταν συγχωρηγούνται με eltrombopag, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μειωμένη δόση στατινών και θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Υποστρώματα OATP1B1 και BCRP

Η ταυτόχρονη χορήγηση eltrombopag και υποστρωμάτων OATP1B1 (π.χ. μεθοτρεξάτη) και BCRP (π.χ. τοποτεκάνη και μεθοτρεξάτη) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2)

#### Υποστρώματα κυτοχρώματος P450

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, το eltrombopag (έως 100 μM) δεν έδειξε *in vitro* αναστολή των ενζύμων του CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 και 4A9/11 ενώ ήταν αναστολέας του CYP2C8 και του CYP2C9 όπως μετρήθηκε με τη χρήση πακλιταξέλης και δικλοφενάκης ως υλικό ιχνηθέτησης. Η χορήγηση eltrombopag 75 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε 24 υγιείς άρρενες δεν ανέστειλε ούτε προκάλεσε τον μεταβολισμό των υλικών ιχνηθέτησης για 1A2 (καφεΐνη), 2C19 (ομεπραζόλη), 2C9 (φλουρβιπροφένη), ή 3A4 (μιδαζολάμη) σε ανθρώπους. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν συγχωρηγούνται eltrombopag και υποστρώματα CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το eltrombopag συγχωρηγείται είτε με τελαπρεβίρη, ή με μποσεπρεβίρη. Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης eltrombopag 200 mg με 750 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες δεν μετέβαλε την έκθεση της τελαπρεβίρης στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης eltrombopag 200 mg με μποσεπρεβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, δεν μετέβαλε την  $AUC_{(0-\tau)}$  της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα, αλλά αύξησε τη  $C_{max}$  κατά 20% και μείωσε τη  $C_{min}$  κατά 32%. Η κλινική σημασία της μείωσης της  $C_{min}$  δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HCV.

## Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο eltrombopag

### Κυκλοσπορίνη

Παρατηρήθηκε μείωση στην έκθεση στο eltrombopag με τη συγχορήγηση 200 mg και 600 mg κυκλοσπορίνης (BCRP αναστολέα). Η συγχορήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  του eltrombopag κατά 25% και 18% αντίστοιχα. Η συγχορήγηση 600 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  του eltrombopag κατά 39% και 24%, αντίστοιχα. Επιτρέπεται η προσαρμογή της δόσης του eltrombopag κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία για 2 έως 3 εβδομάδες όταν το eltrombopag συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη. Η δόση του eltrombopag μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί με βάση αυτούς του αριθμούς αιμοπεταλίων.

### Πολυσθενή κατιόντα (χηλίωση)

Το eltrombopag δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης eltrombopag 75 mg με αντιόξινο που περιέχει ένα πολυσθενές κατιόν (1524 mg υδροξειδίου του αργιλίου και 1425 mg ανθρακικού μαγνησίου) μείωσε την  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag στο πλάσμα κατά 70% (90% CI: 64%, 76%) και τη  $C_{max}$  κατά 70% (90% CI: 62%, 76%). Το eltrombopag θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιοδήποτε τέτοιο προϊόν όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, προς αποφυγή σημαντικής μείωσης της απορρόφησης του eltrombopag λόγω χηλίωσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

Η συγχορήγηση eltrombopag με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης του eltrombopag. Μία μελέτη σε 40 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης eltrombopag 100 mg με επαναλαμβανόμενη δόση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400 /100 mg δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της  $AUC_{inf}$  του eltrombopag στο πλάσμα κατά 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν πραγματοποιείται συγχορήγηση του eltrombopag με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ώστε να εξασφαλισθεί ο κατάλληλος ιατρικός χειρισμός της δόσης του eltrombopag όταν αρχίζει ή όταν διακόπτεται η θεραπεία με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

### Αναστολείς και επαγωγείς CYP1A2 και CYP2C8

Το eltrombopag μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 και UGT1A3 (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν ένα μεμονωμένο ένζυμο είναι απίθανο να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις του eltrombopag στο πλάσμα, ενώ τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν πολλαπλά ένζυμα έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν (π.χ. φλουβοξαμίνη) ή να μειώσουν (π.χ. ριφαμπικίνη) τις συγκεντρώσεις του eltrombopag.

### Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Αποτελέσματα από μία φαρμακοκινητική (PK) μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μοσεπρεβίρης 800 mg κάθε 8 ώρες ή τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες με εφάπαξ δόση eltrombopag 200 mg δεν προκάλεσε μεταβολή της έκθεσης στο eltrombopag στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

## Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ

Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ΙΤΡ σε συνδυασμό με eltrombopag σε κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη ή/και αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) και αντί-D ανοσοσφαιρίνη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά το συνδυασμό eltrombopag με λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ, ώστε να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός συνιστώμενου εύρους (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση του eltrombopag σε μορφή δισκίου ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (π.χ. ένα γεύμα που περιλαμβάνει γαλακτοκομικά προϊόντα) μείωσε σημαντικά την AUC<sub>0-∞</sub> και τη C<sub>max</sub> του eltrombopag στο πλάσμα. Αντίθετα, η χορήγηση του eltrombopag 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο [ $<50$  mg ασβεστίου] δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στο eltrombopag σε κλινικά σημαντική έκταση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 50 mg eltrombopag σε μορφή δισκίου με σταθερό υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες και λιπαρά πρόγευμα το οποίο περιείχε γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσε την μέση AUC<sub>0-∞</sub> κατά 59% και τη μέση C<sub>max</sub> κατά 65%.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 25 mg eltrombopag σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά και μέτριας περιεκτικότητας σε θερμίδες μείωσε την μέση AUC<sub>0-∞</sub> του eltrombopag στο πλάσμα κατά 75% και τη μέση C<sub>max</sub> κατά 79%. Αυτή η μείωση της έκθεσης εξασθένησε όταν μια εφάπαξ δόση eltrombopag σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα 25 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ( η μέση AUC<sub>0-∞</sub> μειώθηκε κατά 20% και η μέση C<sub>max</sub> κατά 14%).

Τροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ( $<50$  mg ασβεστίου), περιλαμβανομένων των φρούτων του άπαχου ζαμπόν και των μη ενισχυμένων χυμών φρούτων (χωρίς προσθήκη ασβεστίου μαγνησίου ή σιδήρου) μη ενισχυμένου γάλακτος σόγιας και μη ενισχυμένων δημητριακών, δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στο eltrombopag ανεξάρτητα από το περιεχόμενο σε θερμίδες και λιπαρά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του eltrombopag σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Revolade δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το Revolade δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το eltrombopag /μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το eltrombopag αποβάλλεται πιθανόν στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3), επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα υπάρξει συνέχεια της θεραπείας με Revolade ή αποχή από αυτή, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.



## Γονιμότητα

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις συγκρίσιμες με αυτές στους ανθρώπους. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στους ανθρώπους (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το eltromborag έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του eltromborag περιλαμβανομένης της ζάλης και της έλλειψης εγρήγορσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

#### Αυτοάνοση θρομβοενία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η ασφάλεια του Revolade αξιολογήθηκε με τη χρήση του συνόλου των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών TRA100773A και B, TRA102537 (RAISE) και TRA113765, στις οποίες 403 ασθενείς εκτάθηκαν σε Revolade και 179 σε εικονικό φάρμακο, επιπλέον των δεδομένων από τις ολοκληρωμένες ανοικτές μελέτες TRA108057, TRA105325 (EXTEND) και TRA112940. Οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο για έως 8 έτη (στην EXTEND). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν ναυτία, διάρροια και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Η ασφάλεια του Revolade σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με ITP για την οποία είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία επιδείχθηκε σε δύο μελέτες. Η PETIT2 (TRA115450) ήταν μια διπλά τυφλή, ανοικτή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 2 μέρη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν Revolade (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για έως 12 εβδομάδες κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης. Η PETIT (TRA108062) ήταν μια τριών μερών, κλιμακωτών κοορτών, ανοικτή και διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν Revolade (n=44) ή εικονικό φάρμακο (n=21), για έως 7 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με μερικές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επισημαίνονται με ♦ στον πίνακα παρακάτω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας 1 έτους και άνω ( $\geq 3\%$  και μεγαλύτερη από του εικονικού φαρμάκου) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πυρεξία κοιλιακό άλγος, άλγος του στοματοφάρυγγα, οδονταλγία και ρινόρροια.

### Θρομβοπενία με λοίμωξη από HCV σε ενήλικες ασθενείς

Οι ENABLE 1 (TPL103922 n=716) και ENABLE 2 (TPL108390 n=805) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Revolade σε θρομβοπενικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι κατά τα άλλα ήταν κατάλληλοι για την έναρξη αντιϊκής θεραπείας. Στις μελέτες HCV ο πληθυσμός ασφάλειας αποτελείται από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν διπλά τυφλό φαρμακευτικό προϊόν μελέτης κατά τη διάρκεια του Μέρους 2 της ENABLE 1 (θεραπεία με Revolade n=450, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=232) και ENABLE 2 (θεραπεία με Revolade n=506, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=253). Οι ασθενείς αναλύονται σύμφωνα με τη θεραπεία που λαμβάνεται (συνολικός διπλά τυφλός πληθυσμός ασφαλείας, Revolade n=955 και εικονικό φάρμακο n=484). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, αναιμία, μειωμένη όρεξη, βήχα, ναυτία, διάρροια, υπεχολερυθρυναιμία, αλωπεκία, κνησμό, μυαλγία, πυρεξία, κόπωση, γριπώδη συνδρομή, ρίγη και περιφερικό οίδημα.

### Σοβαρή απλαστική αναιμία σε ενήλικες ασθενείς

Η ασφάλεια του eltrombopag στη σοβαρή απλαστική αναιμία εκτιμήθηκε σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (N=43) στην οποία 11 ασθενείς (26%), έλαβαν θεραπεία >6 μήνες και 7 ασθενείς (21%) έλαβαν θεραπεία για >1 έτος. Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία και σηψαιμία/λοίμωξη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, ζάλη, βήχα, στοματοφαρυγγικό άλγος, ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αρθραλγία, πόνο στα άκρα, κόπωση, και πυρεξία.

## Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες της ITP σε ενήλικες (N=763), στις παιδιατρικές μελέτες ITP (N=171), στις μελέτες του HCV (N=1.520), στις μελέτες SAA (N=43) και τις αναφορές μετά από την κυκλοφορία, παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με το σύστημα οργάνων MedDRA και τη συχνότητα. Σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες πρώτα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### Πληθυσμός μελέτης ITP

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα*, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος*
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, γρίπη, στοματικός έρπης, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ουλίτιδα, δερματική λοίμωξη
	Όχι συχνές	Δερματική λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Καρκίνος ορθοσιγμοειδούς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
	Όχι συχνές	Ανισοκυττάρωση αιμολυτική αναιμία, μυελοκυττάρωση, αυξημένος αριθμός ραβδοπύρηνων παρουσία μυελοκυττάρων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη αιμοσφαιρίνη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος
	Όχι συχνές	Ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα, υπασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Απάθεια, μεταβολή διάθεσης, δακρύρροια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Παραίσθησία, υπαισθησία, υπνηλία, ημικρανία
	Όχι συχνές	Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, δυσαισθησία, ημιπάρεση, ημικρανία με αύρα, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, διαταραχή λόγου, τοξική νευροπάθεια, αγγειακή κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού, οπτική οξύτητα μειωμένη
	Όχι συχνές	Θολερότητες του φακού, αστιγματισμός, καταρράκτης φλοιώδης, δακρύρροια αυξημένη, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, επιθηλιοπάθεια του μελάγχρου επιθηλίου, οπτική δυσλειτουργία, μετρήσεις οπτικής οξύτητας μη φυσιολογικές, βλεφαρίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ωταλγία, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, κυάνωση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, διάστημα QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος παρατεταμένο

Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εξάψεις,
	Όχι συχνές	Εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής, εξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας*
	Συχνές	Άλγος του στοματοφάρυγγα, ρινόρροια*
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή, πνευμονικό έμφρακτο, ρινική δυσανεξία, στοματοφαρυγγικές φλύκταινες, διαταραχή παραρρινίου κόλπου, σύνδρομο άπνοιας ύπνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια*
	Συχνές	Εξέλκωση του στόματος, οδονταλγία*, έμετος, κοιλιακό άλγος*, αιμορραγία του στόματος, μετεωρισμός *Πολύ συχνή στην παιδιατρική ΙΤΡ
	Όχι συχνές	Ξηροστομία, γλωσσοδυνία, κοιλιακή ευαισθησία, κόπρανα αποχρωματισμένα, τροφική δηλητηρίαση, συχνές κενώσεις, αιματέμεση, στοματική δυσφορία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης <sup>†</sup>
	Συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <sup>†</sup> , υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
	Όχι συχνές	Χολόσταση, ηπατική βλάβη, ηπατίτιδα, φαρμακογενής ηπατική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, πετέχειες
	Όχι συχνές	Κνίδωση, δερμάτωση, κρύος ιδρώτας, ερύθημα, μελάνωση, διαταραχή της μελάγχρωσης, δυσχρωματισμός δέρματος, αποφολίδωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία, μυϊκός σπασμός, μυοσκελετικός πόνος, οστικός πόνος, οσφυαλγία
	Όχι συχνές	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με νεφρική ανεπάρκεια <sup>‡</sup>
	Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια, πτυρία, νεφρίτιδα του λύκου, νυκτουρία, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένος λόγος πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία*, Θωρακικός πόνος, εξασθένηση *Πολύ συχνή στην παιδιατρική ΙΤΡ
	Όχι συχνές	Αίσθηση θερμότητας, αιμορραγία στην θέση παρακέντησης, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή τραύματος, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση ξένου σώματος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη λευκοματίνη αίματος, αυξημένη ολική πρωτεΐνη, μειωμένη λευκοματίνη αίματος, αυξημένο pH ούρων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία

♦ επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες (ηλικίες 1 έως 17 ετών.

† Αυξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα αλλά με χαμηλότερη συχνότητα.

‡ Ομαδικός όρος με προτιμώμενους όρους οξεία νεφρική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια

**Πληθυσμός μελέτης HCV (σε συνδυασμό με αντιική θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη)**

<b>Κατηγορία συστήματος οργάνων</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, επιχείλιος έρπης
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Ηπατικό νεόπλασμα κακώθες
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία
	Συχνές	Λεμφοπενία
	Όχι συχνές	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, Μη φυσιολογική απώλεια σωματικού βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
	Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, διέγερση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, διαταραχή της προσοχής, δυσγευσία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, λήθαργος, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Καταράκτης, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός ίκτερος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια, άλγος στοματοφάρυγγα, δύσπνοια μετά κόπωση, παραγωγικός βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια
	Συχνές	Έμετος, ασκίτης, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάταση της κοιλίας, οδονταλγία, στοματίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, κοιλιακή δυσφορία, κισοί του οισοφάγου
	Όχι συχνές	Αιμορραγία κισών του οισοφάγου, γαστρίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα,
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία, ίκτερος, φαρμακογενής ηπατική βλάβη,
	Όχι συχνές	Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ηπατική ανεπάρκεια

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός
	Συχνές	Εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, εξάνθημα κνησμώδες, ερύθημα, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, αλωπεκία
	Όχι συχνές	Βλάβη δέρματος, δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία
	Συχνές	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια <sup>†</sup> δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία, κόπωση, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ρίγη,
	Συχνές	Ευερεθιστότητα, άλγος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης ένεσης, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, οίδημα, περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, θωρακική δυσφορία
<u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>	Συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη
	Όχι συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο

<sup>†</sup> Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία

### Πληθυσμός Μελέτης SAA

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία, έμφρακτο του σπληνός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένη όρεξη, υπογλυκαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, καταρράκτης, οφθαλμικός ίκτερος, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια
	Συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, αιμορραγία των ούλων, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, στοματικό άλγος, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, διογκωμένη γλώσσα, διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετεωρισμός

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (υπερχλερυθριναιμία), ίκτερος
	Μη γνωστές	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη* *Περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ITP και HCV
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Πετέχειες, εξάνθημα, κνησμός, ορτικάρια, δερματικές βλάβες, εξάνθημα κηλιδώδες
	Μη γνωστές	Δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος των άκρων μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Χρωματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, ρίγη
	Συχνές	Εξασθένιση, οίδημα περιφερικό, κακουχία
<u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>	Συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ)

Σε 3 ελεγχόμενες και 2 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μεταξύ ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν eltrombopag (n=446), 17 ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 19 θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία περιελάμβαναν (με φθίνουσα σειρά εμφάνισης) εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (n=6), πνευμονική εμβολή (n=6), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=2), εγκεφαλικό έμφρακτο (n=2), εμβολή (n=1) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=288, πληθυσμός ασφαλείας), μετά από 2 εβδομάδες θεραπεία ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση, 6 από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν 7 θρομβοεμβολικά επεισόδια του συστήματος της πυλαίας φλέβας και 2 από τα 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν 3 θρομβοεμβολικά επεισόδια. Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/μλ.

Δεν αναγνωρίστηκαν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια με εξαίρεση του αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 200.000/\mu\lambda$  (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν ΘΕΕ. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν eltrombopag έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 60$  ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς.

### Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (χρήση με ιντερφερόνη)

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, αναφέρθηκε πιο συχνά ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος του eltrombopag (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκοματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε τρεις φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ηπατοτοξικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη ITP με το eltrombopag, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT, AST και χολερυθρίνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ευρήματα αυτά ήταν τις περισσότερες φορές ήπια (Βαθμού 1-2), αναστρέψιμα και δεν συνοδεύονταν από σημαντικά κλινικά συμπτώματα που θα ήταν ενδεικτικά μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Στις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ITP 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1 ασθενής στην ομάδα του eltrombopag παρουσίασαν ανωμαλία δοκιμασίας λειτουργικότητας ήπατος Βαθμού 4. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με χρόνια ITP, ALT  $\geq 3$  x ULN αναφέρθηκε σε 4,7% και 0% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με HCV, ALT ή AST  $\geq 3$  x ULN αναφέρθηκε στο 34% και 38% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν eltrombopag σε συνδυασμό με θεραπεία με πεγκιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη, θα εμφανίσουν έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Συνολικά ολική χολερυθρίνη  $\geq 1.5$  x ULN αναφέρθηκε στο 76% και 50% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας ενός σκέλους, φάσης II στην SAA, ταυτόχρονη ALT ή AST  $>3$  x ULN με συνολική (έμμεση) χολερυθρίνη  $>1.5$  x ULN αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Συνολική χολερυθρίνη  $>1.5$  x ULN παρατηρήθηκε στο 14% των ασθενών.

### Θρομβοπενία μετά από διακοπή θεραπείας

Στις 3 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ITP, παρατηρήθηκαν παροδικές μειώσεις των αριθμών των αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών μετά από τη διακοπή της θεραπείας σε 8% και 8% των ομάδων με eltrombopag και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών

Σε ολόκληρο το πρόγραμμα, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ένδειξη κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών τιμών μυελού των οστών ή κλινικά ευρήματα που θα έδειχναν δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ITP, η θεραπεία με eltrombopag διεκόπη λόγω ρετικουλίνη μυελού των οστών (βλέπε παράγραφο 4.4).



Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με eltrombopag με δόση έναρξης 50 mg/day (κλιμακούμενα ανά 2 εβδομάδες έως μία μέγιστη δόση 150 mg/day) (ELT112523), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος στη μελέτη έως μία κυτταρογενετική ανωμαλία ήταν 2,9 μήνες.

Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με eltrombopag σε δόση 150 mg/day (με εθολογικές και ηλικιακές τροποποιήσεις όπως ενδείκνυται) (ELT116826), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,65 των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 3 της θεραπείας με eltrombopag και ένας ασθενής είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 6.

#### Αιματολογικές κακοήθειες

Στην μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε SAA, τρεις ασθενείς (7%) διαγνώστηκαν με ΜΔΣ μετά τη θεραπεία με eltrombopag, στις δύο υπό εξέλιξη μελέτες (ELT116826 και ELT116643), 1/28 (4%) και 1/62 (2%), ασθενείς έχουν διαγνωστεί με MDS ή AML σε κάθε μελέτη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά και να οδηγήσουν σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί η από του στόματος χορήγηση ενός σκευάσματος που περιέχει κατιόντα μετάλλων όπως σκευάσματα με ασβέστιο, αργίλιο ή μαγνήσιο για δέσμευση του eltrombopag και, επομένως, περιορισμό της απορρόφησης. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σύμφωνα με τις συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές μελέτες, υπήρχε μία αναφορά υπερδοσολογίας στην οποία ο ασθενής κατάπιε 5000 mg eltrombopag. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβανόταν το ήπιο εξάνθημα, η παροδική βραδυκαρδία, η αύξηση της ALT και της AST και η κόπωση. Ηπατικά ένζυμα που μετρήθηκαν ανάμεσα στις Ημέρες 2 και 18 μετά από την κατάποση, έφθασαν σε μέγιστη τιμή ίση με 1,6 φορές το ULN στην AST, 3,9 φορές το ULN στην ALT και 2,4 φορές το ULN στην ολική χολερυθρίνη. Οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 672.000/μl την Ημέρα 18 μετά από την κατάποση και ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 929.000/μl. Όλα τα επεισόδια απέδραμαν χωρίς επακόλουθα μετά από τη θεραπεία.

Εφόσον το eltrombopag δεν αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την ενίσχυση της αποβολής του eltrombopag.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX 05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η TPO είναι η κύρια κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεγακαρυοποίησης και της παραγωγής αιμοπεταλίων και αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του TPO-R. Το eltrombopag αλληλεπιδρά με τον διαμεμβρανικό τομέα του ανθρώπινου TPO-R και εκκινεί αλληλουχίες μεταγωγής σημάτων παρόμοιες, αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες της ενδογενούς θρομβοποιητίνης (TPO), επάγοντας αύξηση και διαφοροποίηση από πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Μελέτες αυτοάνοσης (πρωτοπαθούς) θρομβοπενίας (ITP)

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η RAISE (TRA102537) και TRA100773B και δύο ανοικτές μελέτες, η REPEAT (TRA108057) και η EXTEND (TRA105325) αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε ενηλίκους ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για χρόνια ITP. Συνολικά, το eltrombopag χορηγήθηκε σε 277 ασθενείς με ITP για τουλάχιστον 6 μήνες και 202 ασθενείς για τουλάχιστον 1 έτος.

##### Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

RAISE: 197 ασθενείς με ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1, eltrombopag (n=135) προς εικονικό φάρμακο (n=62) και η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με το ιστορικό σπληνεκτομής, χρήση φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP στην έναρξη της μελέτης και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Η δόση του eltrombopag προσαρμόστηκε κατά την περίοδο θεραπείας 6 μηνών με βάση τους μεμονωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με eltrombopag 50 mg. Από την Ημέρα 29 έως το πέρας της θεραπείας, 15 έως 28% των ασθενών που έλαβαν eltrombopag διατηρήθηκαν σε  $\leq 25$  mg και 29 έως 53% έλαβαν 75 mg.

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς μπορούσαν να μειώσουν σταδιακά συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ITP και να λάβουν θεραπείες διάσωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της τοπικής συνήθους φροντίδας. Περισσότεροι από τους μισούς από όλους τους ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν  $\geq 3$  παλαιότερες θεραπείες για ITP και 36% είχε υποβληθεί σε σπληνεκτομή στο παρελθόν.

Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην έναρξη της μελέτης ήταν 16.000/μl για τις δύο ομάδες θεραπείας και στην ομάδα με eltrombopag διατηρήθηκαν άνω των 50.000/μl σε όλες τις επισκέψεις υπό θεραπεία ξεκινώντας από την Ημέρα 15. Αντιθέτως, οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην ομάδα με εικονικό φάρμακο παρέμειναν  $< 30.000$ /μl καθ' όλη τη μελέτη.

Ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων από 50.000-400.000/μl απουσία θεραπείας διάσωσης επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε eltrombopag κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών  $p < 0,001$ . Το πενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν eltrombopag και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, πέτυχε αυτό το επίπεδο ανταπόκρισης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Παρόμοια αιμοπεταλιακή ανταπόκριση διατηρήθηκε καθ' όλη τη μελέτη, με το 52% και το 16% των ασθενών να ανταποκρίνονται στο τέλος της περιόδου θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

**Πίνακας 4 Δευτερεύοντα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη RAISE**

	Eltrombopag N=135	Εικονικό φάρμακο N=62
<b>Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων με αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000$ - $400.000/\mu\text{l}$ , Μέση τιμή (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Ασθενείς με $\geq 75\%$ των αξιολογήσεων στο επιθυμητό εύρος ( $50.000$ έως $400.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	<0,001	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,012	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,002	
Απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,001	
Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ITP στην έναρξη της μελέτης (n)	63	31
Ασθενείς που προσπάθησαν να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία, n (%) <sup>β</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,016	

α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

β 21 από τους 63 (33%) ασθενείς που έλαβαν eltrombopag οι οποίοι έλαβαν ένα φαρμακευτικό προϊόν για την ITP στην αρχή, διέκοψαν μόνιμα όλα τα αρχικά φαρμακευτικά προϊόντα για την ITP.

Στην έναρξη της μελέτης, περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ITP σε κάθε ομάδα θεραπείας ανέφεραν οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) και περισσότεροι από το 20% ανέφεραν κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) αντίστοιχα. Η αναλογία ασθενών που έλαβαν eltrombopag με οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμού 1-4) και κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4) ήταν μειωμένη σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά περίπου 50% από την Ημέρα 15 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

TRA100773B: Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ανταποκρινόμενων, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με ITP που παρουσίασαν αύξηση των αριθμών των αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  την Ημέρα 43 από αρχική τιμή  $<30.000/\mu\text{l}$ . Ασθενείς που αποσύρθηκαν πρώιμα λόγω αριθμού αιμοπεταλίων  $>200.000/\mu\text{l}$  θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι, εκείνοι που διέκοψαν για οποιονδήποτε άλλον λόγο θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων. Συνολικά 114 ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε eltrombopag (n=76) προς εικονικό φάρμακο (n=38).

**Πίνακας 5 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την TRA100773B**

	Eltrombopag N=74	Εικονικό φάρμακο N=38
<b>Βασικά κύρια καταληκτικά σημεία</b>		
Κατάλληλοι για ανάλυση αποτελεσματικότητας, n	73	37
Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ μετά από 42 ημέρες δοσολογίας (σε σχέση με αρχική τιμή $< 30.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> τιμή <sup>α</sup>	<0,001	
<b>Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
Ασθενείς με εκτίμηση αιμορραγίας την Ημέρα 43, n	51	30
Αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> τιμή <sup>α</sup>	0,029	

α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

Στην RAISE και την TRA100773B, η ανταπόκριση σε eltrombopag σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από χρήση φαρμακευτικού προϊόντος για ITP, την κατάσταση σπληνεκτομής και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ,  $> 15.000/\mu\text{l}$ ) στην τυχαιοποίηση.

Στις μελέτες RAISE και TRA100773B στις υποομάδες των ασθενών με ITP με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέτυχε το επιθυμητό επίπεδο στόχο ( $> 50.000/\mu\text{l}$ ) αν και στις δύο μελέτες το 43% αυτών των ασθενών που έλαβαν eltrombopag ανταποκρίθηκαν μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Επιπρόσθετα, στη μελέτη RAISE, το 42% των ασθενών με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  που έλαβαν eltrombopag ανταποκρίθηκε στο τέλος της 6μηνης περιόδου θεραπείας. Σαράντα δύο έως 60% των ατόμων που έλαβαν eltrombopag στη μελέτη RAISE λάμβαναν 75 mg από την Ημέρα 29 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Μια ανοικτή μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων (3 κύκλοι θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων που ακολουθούσαν 4 εβδομάδες εκτός θεραπείας) έδειξαν ότι επεισοδιακή χρήση με πολλαπλά σχήματα eltrombopag δεν κατέδειξε απώλεια ανταπόκρισης.

Το eltrombopag χορηγήθηκε σε 302 ασθενείς με ITP στην ανοικτή παράταση της μελέτης, EXTEND (TRA105325), 218 ασθενείς ολοκλήρωσαν 1 έτος, 180 ολοκλήρωσαν 2 έτη, 107 ολοκλήρωσαν 3 έτη, 75 ολοκλήρωσαν 4 έτη, 34 ολοκλήρωσαν 5 έτη και 18 ολοκλήρωσαν 6 έτη. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $19.000/\mu\text{l}$  πριν από τη χορήγηση eltrombopag. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στα 1, 2, 3, 4, 5, 6 και 7 έτη στη μελέτη ήταν,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $105.000/\mu\text{l}$ ,  $64.000/\mu\text{l}$ ,  $75.000/\mu\text{l}$ ,  $119.000/\mu\text{l}$  και  $76.000/\mu\text{l}$ , αντίστοιχα.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που συνέκριναν eltrombopag με άλλες θεραπευτικές επιλογές (π.χ. σπληνεκτομή). Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του eltrombopag θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών).*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν ερευνηθεί σε δύο μελέτες.

*TRAI15450 (PETIT2)*: Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διατηρήσιμη ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν eltrombopag, σε σύγκριση με αυτό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που πέτυχαν αριθμούς αιμοπεταλίων  $\geq 50,000/\mu\text{l}$  για τουλάχιστον 6 από 8 εβδομάδες (σε απουσία θεραπείας διάσωσης), μεταξύ των εβδομάδων 5 έως 12 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης περιόδου. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με χρόνια ITP για τουλάχιστον 1 χρόνο και είχαν επιδεινωθεί ή υποτροπιάσει υπό μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία για ITP ή δεν ήταν ικανοί να ακολουθήσουν άλλες θεραπείες για ITP για ιατρικό λόγο και είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $<30,000/\mu\text{l}$ . Ενενήντα-δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με διαστρωμάτωση τριών ηλικιακών ομάδων (2:1) σε eltrombopag (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29). Η δόση του eltrombopag μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό eltrombopag (40%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (3%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (Αναλογία Πιθανοτήτων 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9]  $p<0,001$ ) η οποία ήταν παρόμοια και στις τρεις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6 Διατηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά ηλικιακή ομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ITP**

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

Στατιστικά λιγότεροι ασθενείς υπό eltrombopag απαιτήσαν θεραπεία διάσωσης κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (19% [12/63] vs. 24% [7/29],  $p=0,032$ ).

Κατά την έναρξη το 71% των ασθενών στη ομάδα του eltrombopag και το 69% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν κάποια αιμορραγία (Βαθμοί WHO 1-4). Κατά την εβδομάδα 12 το ποσοστό των ασθενών υπό eltrombopag που ανέφερε κάποια αιμορραγία μειώθηκε στο μισό του αρχικού (36%). Συγκριτικά κατά την Εβδομάδα 12, 55% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο ανέφεραν κάποια αιμορραγία.

Στους ασθενείς επιτράπηκε να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία της ITP μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης της μελέτης και 53% (8/15) των ασθενών κατάφεραν να μειώσουν (n=1) ή να διακόψουν (n=7) την αρχική θεραπεία της ITP κυρίως κορτικοστεροειδή, χωρίς την ανάγκη θεραπείας διάσωσης.

*TRAI08062 (PETIT)*: Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχε αριθμούς αιμοπεταλίων  $\geq 50,000/\mu\text{l}$  τουλάχιστον άπαξ μεταξύ των εβδομάδων 1 και 6 της περιόδου τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με ITP για 6 τουλάχιστον μήνες και επιδεινώθηκαν ή υποτροπιάσαν υπό τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για ITP με αριθμό αιμοπεταλίων  $<30,000/\mu\text{l}$  (n=67). Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διαστρωμάτωση κατά τρεις ηλικιακές ομάδες (2:1) σε eltrombopag (n=45) ή εικονικό φάρμακο (n=22). Η δόση του eltrombopag μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό eltrombopag (62%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (32%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (αναλογία πιθανοτήτων 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3]  $p=0,011$ ).

Παρατεταμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 50% των αρχικά ανταποκριθέντων κατά τη διάρκεια 20 από 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT 2 και σε 15 από τις 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT.

#### Μελέτες χρόνιας ηπατίτιδας C που σχετίζεται με θρομβοπενία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του eltrombopag για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με λοίμωξη HCV αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μελέτη ENABLE 1 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2α συν ριμπαβιρίνη για την αντιική θεραπεία και στην ENABLE 2 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2β συν ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων <75.000/μl εντάχθηκαν και διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων (<50.000/μl και  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  έως <75.000/μl), το HCV RNA της προκαταρκτικής αξιολόγησης (<800.000 IU/ml και  $\geq 800.000$  IU/ml) και το γονότυπο του HCV (γονότυπος 2/3 και γονότυπος 1/4/6).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες και σε συμφωνία με τον πληθυσμό των ασθενών με HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (64%) με γεφυρωτική ίνωση/κίρρωση. Το 31% των ασθενών είχαν αντιμετωπιστεί με προηγούμενες θεραπείες για την HCV, κυρίως πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη συν ριμπαβιρίνη. Η διάμεση τιμή του αρχικού αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν 59.500/μl και στις δύο ομάδες θεραπείας: Το 0,8, 28% και 72% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν αριθμό αιμοπεταλίων <20.000/μl, <50.000/μl και  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ , αντίστοιχα.

Οι μελέτες περιελάμβαναν δύο φάσεις – μία φάση προ της αντιικής θεραπείας και μία φάση αντιικής θεραπείας. Στην προ της αντιικής θεραπείας φάση, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτό eltrombopag για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $\geq 90.000/\mu\text{l}$  για την ENABLE 1 και  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  για την ENABLE 2. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης επιθυμητού αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 90.000/\mu\text{l}$  (ENABLE 1) ή  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  (ENABLE 2) ήταν 2 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και για τις δύο μελέτες ήταν η διαρκής ιολογική ανταπόκριση (SVR), που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης περιόδου θεραπείας.

Και στις δύο μελέτες HCV, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν eltrombopag (n=201, 21%) πέτυχαν SVR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=65, 13%) (βλέπε Πίνακα 7). Η βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SVR ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες στα στρώματα τυχαιοποίησης (τιμή αναφοράς αριθμών αιμοπεταλίων (<50.000 έναντι >50,000), ιικό φορτίο (<800.000 IU/ml έναντι ≥800.000 IU/ml) και γονότυπος (2/3 έναντι 1/4/6)).

**Πίνακας 7 Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2**

	Συγκεντρωτικά δεδομένα		ENABLE 1 <sup>α</sup>		ENABLE 2 <sup>β</sup>	
Ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο του αριθμού αιμοπεταλίων και ξεκίνησαν αντιική θεραπεία <sup>γ</sup>	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο
<b>Συνολικός αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
	<b>% ασθενών που πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση</b>					
<b>Συνολική SVR <sup>δ</sup></b>	21	13	23	14	19	13
<i>Γονότυπος HCV RNA</i>						
Γονότυπος 2/3	35	25	35	24	34	25
Γονότυπος 1/4/6 <sup>ε</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Επίπεδα λευκωματίνης <sup>στ</sup></i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Βαθμολογία MELD<sup>στ</sup></i>						
≥10	18	10				
<10	23	17				

- α Eltrombopag χορηγούμενο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2α (180 mcg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για τους γονότυπους 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.200 mg ημερησίως σε 2 από τους στόματος διαιρεμένες δόσης)
- β Eltrombopag χορηγούμενο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2β (1,5 mcg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για το γονότυπο 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.400 mg από του στόματος σε 2 διαιρεμένες δόσης)
- γ Ο στόχος για τον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν ≥90.000/μl για την ENABLE 1 και ≥100.000/μl για την ENABLE 2. Για τη μελέτη ENABLE 1, 682 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας, ωστόσο στη συνέχεια 2 ασθενείς απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από τη λήψη της αντιικής θεραπείας.
- δ Τιμή p<0,05 για το eltrombopag έναντι του εικονικού φαρμάκου
- ε Το 64% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2 είχαν γονότυπο 1
- στ Αναλύσεις post hoc

Άλλα δευτερεύοντα ευρήματα των μελετών περιελάμβαναν τα ακόλουθα: σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag διέκοψαν πρόωρα την αντιική θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 60%, p=<0,0001). Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν eltrombopag δεν απαίτησαν καμία μείωση της δόσης της αντιικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 27%). Η θεραπεία με eltrombopag καθυστέρησε και μείωσε τον αριθμό των μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.

### Σοβαρή απλαστική αναιμία

Το *eltrombopag* μελετήθηκε σε μία μονού σκέλους, μονοκεντρική ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη σε 43 ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία με ανθεκτική θρομβοκυταροπενία μετά από μία τουλάχιστον προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία (IST) και οι οποίοι είχαν μέτρηση αιμοπεταλίων  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ .

Η πλειοψηφία των ασθενών, 33 (77%), θεωρήθηκαν ότι έχουν «πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο», που ορίζεται ως μη έχοντες προηγούμενη επαρκή ανταπόκριση σε IST σε οποιαδήποτε γραμμή. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς είχαν ανεπαρκή απόκριση αιμοπεταλίων σε προηγούμενες θεραπείες. Και οι 10 είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον 2 IST σχήματα και 50% είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον 3 IST σχήματα. Ασθενείς με διάγνωση αναιμίας Fanconi, λοίμωξη χωρίς ανταπόκριση στην κατάλληλη θεραπεία, μέγεθος κλώνου PNH σε ουδετερόφιλα  $\geq 50\%$ , αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή.

Στην αρχή της μελέτης ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $20.000/\mu\text{l}$ , η αιμοσφαιρίνη ήταν  $8,4 \text{ g/dl}$ , η ANC ήταν  $0,58 \times 10^9/\text{l}$  και ο απόλυτος αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων ήταν  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . Ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, και 91% ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων. Η πλειοψηφία των ασθενών (84%) είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Τρεις ασθενείς είχαν κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την έναρξη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν αιματολογική ανταπόκριση η οποία αξιολογήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με *eltrombopag*. Αιματολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως εκπλήρωση ενός η περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται σε  $20.000/\mu\text{l}$  πάνω από την αρχική τιμή ή ο αριθμός αιμοπεταλίων παραμένει σταθερός με ανεξαρτησία από μετάγγιση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. 2) Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά  $>1,5 \text{ g/dl}$ , ή μείωση μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC)  $\geq 4$  μονάδες για 8 συνεχόμενες εβδομάδες. 3) ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) αυξήθηκε κατά 100% ή αύξηση του ANC  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Το ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 40% (17/43 ασθενείς, 95% CI 25, 56), η πλειοψηφία ήταν αποκρίσεις μίας γραμμής (13/17, 76%), ενώ υπήρχαν 3 αποκρίσεις δύο γραμμών και 1 απόκριση τριών γραμμών κατά την εβδομάδα 12. Το *eltrombopag* διεκόπη μετά από 16 εβδομάδες αν δεν είχε παρατηρηθεί αιματολογική ανταπόκριση ή ανεξαρτησία από μετάγγιση. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν συνέχισαν τη θεραπεία σε φάση επέκτασης της μελέτης. Συνολικά 14 ασθενείς εισήλθαν στη φάση επέκτασης της μελέτης. Εννέα από αυτούς τους ασθενείς πέτυχαν απόκριση πολλαπλών σειρών 4 από τους 9 παραμένουν υπό θεραπεία και 5 διέκοψαν βαθμιαία τη θεραπεία με *eltrombopag* και διατήρησαν την ανταπόκριση (διάμεση παρακολούθηση: 20,6 μήνες, εύρος: 5,7 έως 22,5 μήνες). Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή, τρεις λόγω υποτροπής κατά την επίσκεψη του μήνα 3 της φάσης επέκτασης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με *eltrombopag* 59% (23/39) ανεξαρτητοποιήθηκε από τη μετάγγιση αιμοπεταλίων (28 ημέρες χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων) και 27% (10/37) ανεξαρτητοποιήθηκε από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (56 ημέρες χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων για μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 27 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων για ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 287 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων για μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 29 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων για ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 266 ημέρες (διάμεση).

Πάνω από το 50% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν οι οποίοι κατά την έναρξη ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση, είχαν  $>80\%$  μείωση των αναγκών για μετάγγιση τόσο αιμοπεταλίων όσο και ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με την έναρξη.



Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μία υποστηρικτική μελέτη (μελέτη (ELT116826), μία συνεχιζόμενη μη τυχαιοποιημένη, μονού σκέλους ανοικτής επισήμανσης μελέτη φάσης II σε ανθεκτικούς ασθενείς με SAA, έδειξαν σταθερά αποτελέσματα. Τα δεδομένα περιορίζονται σε 21 από τους 60 προγραμματισμένους ασθενείς με αιματολογικές αποκρίσεις να αναφέρονται από το 52% των ασθενών στους 6 μήνες. Αποκρίσεις πολλαπλών σειρών αναφέρθηκαν από το 45% των ασθενών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Φαρμακοκινητική

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για το eltrombopag στο πλάσμα συλλέχθηκαν σε 88 ασθενείς με ITP στις μελέτες TRA100773A και TRA100773B και συνδυάστηκαν με δεδομένα από 111 υγιείς ενηλίκους σε φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Παρουσιάζονται εκτιμήσεις της  $AUC_{(0-\tau)}$  και της  $C_{max}$  του eltrombopag στο πλάσμα για ασθενείς με ITP (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8 Γεωμετρική μέση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) παραμέτρων φαρμακοκινητικής του σταθερού επιπέδου του eltrombopag στο πλάσμα σε ενηλίκους με ITP**

Δόση eltrombopag, άπαξ ημερησίως	N	$AUC_{(0-\tau)}$ <sup>a</sup> , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{max}$ <sup>a</sup> , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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)

<sup>a</sup>  $AUC_{(0-\tau)}$  και  $C_{max}$  με βάση εκτιμήσεις post-hoc της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για το eltrombopag στο πλάσμα που συλλέχθηκαν σε 590 ασθενείς με HCV τα οποία εντάχθηκαν στις μελέτες φάσης III TPL103922/ENABLE 1 και TPL108390/ENABLE 2 συνδυάστηκαν με δεδομένα από ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης II, TPL102357 και υγιή ενήλικα άτομα σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται, για κάθε δόση που μελετήθηκε, οι εκτιμήσεις της  $C_{max}$  και της  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα για ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στις μελέτες Φάσης III.

**Πίνακας 9 Γεωμετρική μέση τιμή (95% CI) φαρμακοκινητικών παραμέτρων του eltrombopag στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με χρόνια HCV**

Δόση eltrombopag (άπαξ ημερησίως)	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)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$  και  $C_{max}$  με βάση post-hoc εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού στην υψηλότερη δόση των δεδομένων για κάθε ασθενή.

## Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Το eltrombopag απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρουσιάζεται 2 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα. Χορήγηση eltrombopag παράλληλα με αντιόξινα και λοιπά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, μειώνει σημαντικά την έκθεση σε eltrombopag (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε ενήλικες, το eltrombopag κόνις για πόσιμο εναιώρημα έδωσε 22% υψηλότερη AUC<sub>(0-∞)</sub> στο πλάσμα από την φαρμακοτεχνική μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του eltrombopag από το στόμα μετά από χορήγηση στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Με βάση την αποβολή στα ούρα και τους μεταβολίτες που αποβάλλονται στα κόπρανα, η από του στόματος απορρόφηση σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος eltrombopag 75 mg εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον 52%.

## Κατανομή

Το eltrombopag συνδέεται εκτεταμένα με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (>99,9%), κυρίως με τη λευκωματίνη. Το eltrombopag αποτελεί υπόστρωμα για την BCRP, αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη ή την OATP1B1.

## Βιομετασχηματισμός

Το eltrombopag μεταβολίζεται κυρίως με διάσπαση, οξείδωση και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, γλουταθειόνη ή κυστεΐνη. Σε ραδιοσημασμένη μελέτη στον άνθρωπο, το eltrombopag ευθυνόταν για περίπου το 64% της AUC<sub>0-∞</sub> του ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Παρατηρήθηκαν ακόμη ήσσονες μεταβολίτες λόγω γλυκουρονιδίωσης και οξείδωσης. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι τα CYP1A2 και CYP2C8 ευθύνονται για τον οξειδωτικό μεταβολισμό του eltrombopag. Η ουριδινική διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση UGT1A1 και UGT1A3 ευθύνονται για τη γλυκουρονιδίωση και βακτήρια στον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ευθύνονται για την οδό διάσπασης.

## Αποβολή

Το απορροφώμενο eltrombopag μεταβολίζεται εκτεταμένα. Η κύρια οδός αποβολής του eltrombopag είναι μέσω των κοπράνων (59%) με 31% της δόσης να συναντάται στα ούρα ως μεταβολίτες. Αναλλοίωτη μητρική ένωση (eltrombopag) δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Αναλλοίωτο eltrombopag που αποβάλλεται στα κόπρανα, ευθύνεται για περίπου το 20% της δόσης. Η ημιζωή αποβολής του eltrombopag στο πλάσμα είναι περίπου 21-32 ώρες.

## Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

Με βάση μια μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένο eltrombopag, η γλυκουρονιδίωση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στον μεταβολισμό του eltrombopag. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τις UGT1A1 και UGT1A3 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την γλυκουρονιδίωση του eltrombopag. Το eltrombopag ήταν αναστολέας αρκετών ενζύμων UGT *in vitro*. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβανομένης γλυκουρονιδίωσης δεν προβλέπονται λόγω περιορισμένης συμβολής μεμονωμένων ενζύμων UGT στη γλυκουρονιδίωση του eltrombopag.

Περίπου το 21% μιας δόσης του eltrombopag θα μπορούσε να υποβληθεί σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τα CYP1A2 και CYP2C8 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την οξείδωση του eltrombopag. Το eltrombopag δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP με βάση *in vitro* και *in vivo* στοιχεία (βλέπε παράγραφο 4.5).

*In vitro* μελέτες καταδεικνύουν ότι το eltrombopag αποτελεί αναστολέα του μεταφορέα OATP1B1 και αναστολέα του μεταφορέα BCRP και το eltrombopag αύξησε την έκθεση του υποστρώματος OATP1B1 και BCRP της ροσουβαστατίνης σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε κλινικές μελέτες με eltrombopag, συνεστήθη μείωση δόσης στατινών κατά 50%.

Το eltrombopag δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

*In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το eltrombopag δεν είναι υπόστρωμα για το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP1B1, αλλά είναι αναστολέας αυτού του μεταφορέα ( $IC_{50}$  τιμή του 2,7  $\mu$ M (1,2  $\mu$ g/ml)). *In vitro* μελέτες επίσης κατέδειξαν ότι του eltrombopag είναι υπόστρωμα και αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP) ( $IC_{50}$  τιμή των 2,7  $\mu$ M (1,2  $\mu$ g/ml)).

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση eltrombopag σε ενήλικους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag ήταν 32% έως 36% χαμηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 60% χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένου eltrombopag (ενεργό) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν το eltrombopag με προσοχή και στενή παρακολούθηση για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης στον ορό και/ή εξέταση ούρων (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του eltrombopag δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση eltrombopag σε ενήλικους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag ήταν 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 80% έως 93% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένου eltrombopag (ενεργό) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες.

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του eltrombopag μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε 28 υγιείς ενήλικες και 714 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας). Από τους 714 ασθενείς, 642 είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 67 είχαν μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 2 είχαν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 111% (95% CI: 45% έως 283%) υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopag στο πλάσμα και οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 183% (95% CI: 90% έως 459%) υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopag στο πλάσμα.

Επομένως το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Για τους ασθενείς με HCV ξεκινήστε το eltrombopag στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φυλή

Η επιρροή της Ασιατικής εθνικότητας (όπως Ιαπωνική, Κινεζική, Ταϊβανέζικη και Κορεατική) στην φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενήλικους (31 Ασιατική) και 88 ασθενείς με ΙΤΡ (18 Ασιάτες). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, ασθενείς με ΙΤΡ από την Ασία παρουσίασαν κατά περίπου 49% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με ασθενείς που δεν ήταν από την Ασία, οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η επιρροή της εθνικότητας της Ασίας (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες και Ταϊλανδέζοι) στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με ΗCV (145 από την Ασία και 69 από την Νότια Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, οι ασθενείς από την Ασία παρουσίασαν περίπου 55% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φύλο

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενήλικους (14 γυναίκες) και 88 ασθενείς με ΙΤΡ (57 γυναίκες). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, γυναίκες ασθενείς με ΙΤΡ παρουσίασαν περίπου 23% υψηλότερη  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με άνδρες ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή για διαφορές στο σωματικό βάρος.

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με ΗCV (260 γυναίκες). Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι γυναίκες ασθενείς με ΗCV παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς.

### Ηλικία

Η επιρροή της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 28 υγιή άτομα, 673 ασθενείς με ΗCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας με ηλικιακό εύρος από 19 έως 74 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σχετικά με τη χρήση του eltrombopag σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι ηλικιωμένοι ( $\geq 65$  ετών) ασθενείς παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με νεότερους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε σε 168 παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στους οποίους χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δύο μελέτες, TRA108062/PETIT και TRA115450/PETIT-2. Η φαινόμενη κάθαρση του eltrombopag μετά από του στόματος χορήγηση (CL/F) αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η εκτιμώμενη επίδραση της φυλής και του σωματικού βάρους στη CL/F του eltrombopag από το πλάσμα παρουσίαζε συνέπεια μεταξύ παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών. Παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΤΡ από την Ασία είχαν περίπου 43% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κατάγονταν από την Ασία. Θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς με ΙΤΡ είχαν περίπου 25% υψηλότερες τιμές eltrombopag στο πλάσμα σε σύγκριση με αρρηνες ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

**Πίνακας 10 Μέσες γεωμετρικές (95% CI) φαρμακοκινητικές παράμετροι eltrombopag πλάσματος σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ (θεραπευτικό σχήμα 50 mg μια φορά την ημέρα)**

Ηλικία	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC <sub>(0-τ)</sub> (μg.hr/ml)
12 έως 17 ετών (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 έως 11 ετών (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 έως 5 ετών (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες γεωμετρικές (95%CI). AUC<sub>(0-τ)</sub> και C<sub>max</sub> με βάση τις PK post-hoc εκτιμήσεις

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Το eltrombopag δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων στον ποντικό, τον αρουραίο ή το σκύλο λόγω της μοναδικής ειδικεύσεως των υποδοχέων TPO. Επομένως, δεδομένα από αυτά τα ζώα δεν προτυποποιούν εξ' ολοκλήρου ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακολογία του eltrombopag στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των μελετών αναπαραγωγής και καρκινογένεσης.

Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία καταρράκτες ανιχνεύθηκαν σε τρωκτικά και οι οποίοι ήταν δόσο- και χρόνο- εξαρτώμενοι. Στις ≥6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και στις 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 6 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Στις ≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 13 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 39 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Σε μη ανεκτές δόσεις σε νεαρούς αρουραίους πριν τον απογαλακτισμό που χορηγήθηκαν τις Ημέρες 4-32 (περίπου ισοδύναμες με αυτές ανθρώπου ηλικίας 2-ετών κατά το τέλος της περιόδου χορήγησης παρατηρήθηκαν οφθαλμικές θολερότητες (δεν διενεργήθηκε ιστολογική εξέταση) σε κλινική έκθεση 9 φορές την μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς στα 75 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ανεκτές δόσεις στις 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ, με βάση την AUC. Καταρράκτες δεν έχουν παρατηρηθεί στον ενήλικα σκύλο μετά από 52 εβδομάδες χορήγησης της δόσης στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και σε ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Τοξικότητα των νεφρικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες διάρκειας μέχρι 14 ημερών στον ποντικό και τον αρουραίο σε εκθέσεις που γενικώς συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σωληναριακή τοξικότητα παρατηρήθηκε ακόμη σε μελέτη καρκινογένεσης από το στόμα διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Οι επιδράσεις ήταν λιγότερο σοβαρές στις χαμηλότερες δόσεις και χαρακτηρίζονταν από φάσμα αναγεννητικών μεταβολών. Η έκθεση στη χαμηλότερη δόση ήταν 1,2 ή 0,8 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και 0,6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Νεφρικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες ή στον σκύλο μετά από 52 εβδομάδες σε εκθέσεις 4 και 2 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ και 3 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον

άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε εκθέσεις 2 φορές και ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ηπατοκυτταρικός εκφυλισμός ή/και νέκρωση, που συχνά συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ορού, παρατηρήθηκε στον ποντικό, τον αρουραίο και τον σκύλο σε δόσεις που συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα ή ήταν κακώς ανεκτές. Ηπατικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση της δόσης στον αρουραίο (28 εβδομάδες) και στο σκύλο (52 εβδομάδες) σε 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP και 3 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε 2 φορές ή ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Σε κακώς ανεκτές δόσεις στον αρουραίο και το σκύλο (>10 ή 7 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε >4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC), παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί δικτυοκυττάρων και αναγεννητική ερυθροειδής υπερπλασία μυελού των οστών (μόνο στον αρουραίο) σε βραχυχρόνιες μελέτες. Δεν υπήρξαν επιδράσεις άξιες αναφοράς στη μάζα των ερυθροκυττάρων ή τους αριθμούς των δικτυοκυττάρων μέχρι 28 εβδομάδες στον αρουραίο, 52 εβδομάδες στο σκύλο και 2 έτη στον ποντικό ή τον αρουραίο στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, οι οποίες ήταν 2 έως 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ≤2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ενδοστική υπερόστωση παρατηρήθηκε σε μελέτη τοξικότητας διάρκειας 28-εβδομάδων στον αρουραίο σε μη ανεκτή δόση 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές ή 4 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν οστικές μεταβολές στον ποντικό ή τον αρουραίο μετά από ισόβια έκθεση (2 έτη) στις 4 φορές ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιογένεση

Το eltrombopag δεν ήταν καρκινογόνο στον ποντικό σε δόσεις μέχρι 75 mg/kg/ημέρα ή στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις μέχρι 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Το eltrombopag δεν ήταν μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο σε βακτηριακή δοκιμασία μεταλλάξεων ή σε δύο *in vivo* δοκιμασίες στον αρουραίο (μικροπυρήνας και μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, 10 φορές ή 8 φορές την κλινική έκθεση σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση τη  $C_{max}$ ). Στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος στον ποντικό, το eltrombopag ήταν οριακά θετικό (<3 φορές αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων). Αυτά τα *in vitro* και *in vivo* ευρήματα δείχνουν ότι το eltrombopag δεν έχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το eltrombopag δεν επηρέασε τη γυναικεία γονιμότητα, την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg/ημέρα (2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών) ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επίσης, δεν υπήρξε επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη στο κουνέλι σε δόσεις μέχρι 150 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (0,3 έως 0,5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Ωστόσο, σε τοξική δόση για τη μητέρα ίση με 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) στον αρουραίο, η θεραπεία με eltrombopag συσχετίστηκε με εμβρυϊκή θνησιμότητα (αυξημένη απώλεια πριν και μετά από την εμφύτευση), μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και βάρος κυοφορούσας μητέρας στη μελέτη γυναικείας γονιμότητας και χαμηλή επίπτωση αυχενικών πλευρών και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος στην εμβρυϊκή αναπτυξιακή μελέτη. Το eltrombopag πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo (βλέπε παράγραφο 4.6). Το eltrombopag δεν επηρέασε την ανδρική γονιμότητα στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης στον αρουραίο, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, τον τοκετό ή τη γαλουχία θηλακών αρουραίων F<sub>0</sub> σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα (10 και 20 mg/kg/ημέρα) και δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αύξηση, την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική λειτουργία του απογόνου (F<sub>1</sub>). Eltrombopag ανιχνεύθηκε στο πλάσμα όλων των νεογνών αρουραίων F<sub>1</sub> για ολόκληρη την περίοδο δειγματοληψίας των 22 ωρών μετά από χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος στις μητέρες F<sub>0</sub>, γεγονός που δείχνει ότι η έκθεση των νεογνών αρουραίων στο eltrombopag πραγματοποιήθηκε πιθανόν μέσω του θηλασμού.

### Φωτοτοξικότητα

*In vitro* μελέτες με eltrombopag δείχνουν ενδεχόμενο κίνδυνο φωτοτοξικότητας. Ωστόσο, σε τρωκτικά δεν υπήρξαν στοιχεία δερματικής φωτοτοξικότητας (10 ή 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) ή οφθαλμικής φωτοτοξικότητας (≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επιπλέον μία κλινική φαρμακολογική μελέτη σε 36 άτομα δεν έδειξε αύξηση της φωτοευαισθησίας μετά από χορήγηση eltrombopag 75 mg. Αυτό μετρήθηκε με καθυστερημένο δείκτη φωτοτοξικότητας. Ωστόσο ο δυνητικός κίνδυνος φωτοαλλεργίας δεν μπορεί να αποκλεισθεί καθώς δεν έχει διεξαχθεί ειδική προκλινική μελέτη.

### Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μη ανεκτές δόσεις σε ποντικούς πριν από τον απογαλακτισμό, παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες. Σε ανεκτές δόσεις δεν παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες (βλ. παραπάνω υποπάργραφο «Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»). Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης με βάση την AUC, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος καταρράκτη σχετιζόμενου με eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους που να καταδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας με τη θεραπεία με eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι ενηλίκων ασθενών με ITP.

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

#### Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας δισκίου

Στεατικό Μαγνήσιο

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

##### Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E1521)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

##### Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E1521)

Πολυσορβικό 80 (E433)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

#### Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

##### Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

##### Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

Οξείδιο σιδήρου κίτρινο (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E1521)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)



Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας του δισκίου

Στεατικό μαγνήσιο

Μαννιτόλη (E421)

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Ποβιδόνη

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο

Επικάλυψη του δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

Οξείδιο σιδήρου μαύρο (E172)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 400 (E1521)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

## **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

## **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια.

## **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

## **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου (PA/Alu/PVC/Alu) σε κουτί που περιέχει 14 ή 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Ιρλανδία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουαρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Κοκκινωπή-καφέ έως κίτρινη κόνις

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Revolade ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Revolade ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας, ο βαθμός της οποίας αποτελεί τον κύριο παράγοντα που εμποδίζει την έναρξη ή περιορίζει την ικανότητα διατήρησης της βέλτιστης θεραπείας που βασίζεται στην ιντερφερόνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.1).

Το Revolade ενδείκνυται σε ενήλικες ασθενείς με επίκτητη σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA) οι οποίοι είτε παρουσίασαν ανθεκτικότητα σε προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική θεραπεία και είναι ακατάλληλοι για μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (βλέπε παράγραφο 5.1).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη γιατρού ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων ή στη διαχείριση της χρόνιας ηπατίτιδας C και των επιπλοκών της.

#### Δοσολογία

Οι απαιτήσεις για χορήγηση της δόσης του eltrombopag πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τους αριθμούς αιμοπεταλίων του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας με eltrombopag δεν θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση του αριθμού αιμοπεταλίων.

Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση στο eltrombopag από την φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου (βλέπε παράγραφο 5.2) Όταν εναλλάσσονται οι φαρμακοτεχνικές μορφές του δισκίου και του πόσιμου εναιωρήματος, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία για 2 εβδομάδες.

### Αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση του eltrombopag προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένας αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Το eltrombopag δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά αυξήθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη του eltrombopag και μειώθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή του.

#### *Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 6 έως 17 ετών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση του eltrombopag είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες ή Ταϊλανδοί), το eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά σε μειωμένη δόση ίση με 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### *Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 1 έως 5 ετών*

Η συνιστώμενη αρχική δόση eltrombopag είναι 25 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Μετά από την έναρξη του eltrombopag, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  όπως χρειάζεται για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Μην υπερβείτε δόση των 75 mg ημερησίως.

Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να διενεργούνται καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με eltrombopag και το δοσολογικό σχήμα του eltrombopag να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Κατά τη θεραπεία με eltrombopag, οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως μέχρι να επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων ( $\geq 50.000/\mu\text{l}$  για τουλάχιστον 4 εβδομάδες). Στη συνέχεια οι γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων των αριθμών των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται μηνιαίως.

**Πίνακας 1 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με ITP**

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/ $\mu\text{l}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα*.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag και/ή συγχρησιμοποιήστε φάρμακο για την θεραπεία της ITP, ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων προς αποφυγή ή μείωση της αιμορραγίας.
>150.000/ $\mu\text{l}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
>250.000/ $\mu\text{l}$	Διακόψτε το eltrombopag, αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg.

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα αύξηση της δόσης σε 25 mg την ημέρα.

♦ Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως θα πρέπει να ληφθεί υπόψη δόση 12,5 mg άπαξ ημερησίως, ή εναλλακτικά 25 mg άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα.

Το eltrombopag μπορεί να χορηγείται επιπλέον άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ. Το δοσολογικό σχήμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ θα πρέπει να τροποποιείται, όπως ενδείκνυται ιατρικά, προς αποφυγή υπερβολικών αυξήσεων των αριθμών των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με eltrombopag.

Είναι αναγκαίο να περιμένετε τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ώστε να διαπιστώσετε την επίδραση τυχόν αναπροσαρμογής της δόσης στην αιμοπεταλιακή ανταπόκριση του ασθενούς πριν λάβετε υπόψη άλλη αναπροσαρμογή της δόσης.

Η συνήθης αναπροσαρμογή της δόσης του eltrombopag, είτε μείωση, είτε αύξηση, θα ήταν 25 mg άπαξ ημερησίως.

#### *Διακοπή*

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδο επαρκές για την αποφυγή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag στα 75 mg άπαξ ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά κατά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται σε μεμονωμένη βάση από τον θεράποντα ιατρό. Σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση σχετικά με τη σπληνεκτομή. Η επανεμφάνιση θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά από διακοπή της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### *Χρόνια ηπατίτιδα C (HCV) που σχετίζεται με θρομβοπενία*

Όταν το eltrombopag χορηγείται σε συνδυασμό με αντιικά θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις πλήρεις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για αναλυτικά στοιχεία των σχετικών πληροφοριών για την ασφάλεια ή τις αντενδείξεις.

Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά άρχισαν να αυξάνονται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη του eltrombopag. Ο σκοπός της θεραπείας με το eltrombopag θα πρέπει να είναι η επίτευξη του ελάχιστου αριθμού αιμοπεταλίων που χρειάζεται για την έναρξη αντιικής θεραπείας, σε συμφωνία με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής. Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, ο σκοπός της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ένα επίπεδο το οποίο αποτρέπει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών αιμορραγίας, συνήθως γύρω στα 50.000-75.000/μl. Αριθμοί αιμοπεταλίων >75.000/μl θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση του eltrombopag που απαιτείται για την επίτευξη των στόχων. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

#### *Αρχικό δοσολογικό σχήμα*

Η χορήγηση του eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με HCV με καταγωγή από την Ανατολική Ασία ή ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε. παράγραφο 5.2).

#### *Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης*

Η δόση του eltrombopag πρέπει να προσαρμόζεται ανά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες για την επίτευξη του επιθυμητού αριθμού των αιμοπεταλίων που απαιτείται για την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα πριν από την επόμενη δόση της αντιικής θεραπείας. Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες προσαρμογές της δόσης του eltrombopag (βλέπε Πίνακα 2).

Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, η δόση του eltrombopag πρέπει να προσαρμόζεται ως απαιτείται για την αποφυγή μείωσης της δόσης της πεγκιντερφερόνης λόγω της μείωσης του αριθμού αιμοπεταλίων, που ενδέχεται να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλέπε Πίνακα 2). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας έως την επίτευξη σταθερού αριθμού αιμοπεταλίων, συνήθως περίπου 50.000-75.000/μl. Οι γενικές εξετάσεις αίματος συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικής κυκλοφορίας θα πρέπει να διενεργούνται μηνιαίως μετέπειτα. Θα πρέπει να εξετάζονται μειώσεις της ημερήσιας δόσης κατά 25 mg αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τον απαιτούμενο στόχο. Συνιστάται αναμονή 2 εβδομάδων για την αξιολόγηση αυτών των επιδράσεων και τυχόν μεταγενέστερων προσαρμογών της δόσης.

Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τη δόση των 100 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως.

## Πίνακας 2 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με HCV κατά τη διάρκεια αντιικής θεραπείας

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/μl μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 100 mg/ημέρα.
≥50.000/μl έως ≤100.000/μl	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag ως απαιτείται προς αποφυγή μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.
>100.000/μl έως ≤150.000/μl	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
>150.000/μl	Διακόψτε το eltrombopag. Αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι ≤100.000/μl, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg*.

\* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται η εκ νέου χορήγηση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

♦ Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες μειώσεις της δόσης του eltrombopag.

### Διακοπή

Εάν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag στα 100 mg δεν έχει επιτευχθεί το απαιτούμενο επίπεδο αιμοπεταλίων για την έναρξη αντιικής θεραπείας, το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται όταν διακόπτεται η αντιική θεραπεία εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά. Η υπερβολική ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή οι σημαντικές ανωμαλίες των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας επίσης απαιτούν τη διακοπή της θεραπείας.

### Σοβαρή απλαστική αναιμία

#### Αρχικό θεραπευτικό σχήμα

Το eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 50 mg άπαξ ημερησίως. Για ασθενείς με καταγωγή από την Ασία, η χορήγηση του eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά με μειωμένη δόση στα 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2). Η θεραπεία δεν θα πρέπει να ξεκινά όταν οι ασθενείς έχουν υπαρκτές κυτταρογενετικές ανωμαλίες του χρωμοσώματος 7.

### Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δόσης

Η αιματολογική ανταπόκριση απαιτεί τιτλοποίηση της δόσης γενικά ως τα 150 mg, και μπορεί να πάρει έως 16 εβδομάδες μετά την έναρξη του eltrombopag (βλέπε παράγραφο 5.1). Η δόση του eltrombopag θα πρέπει να προσαρμόζεται ανά 50 mg κάθε 2 εβδομάδες όπως απαιτείται ώστε να επιτευχθεί ο στόχος αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ . Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg άπαξ ημερησίως, η δόση θα πρέπει να αυξάνεται στα 50 mg άπαξ ημερησίως πριν αυξήσετε το ποσό της δόσης κατά 50 mg. Δεν πρέπει να υπερβαίνετε τη δόση των 150 mg eltrombopag ημερησίως. Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με eltrombopag και το δοσολογικό σχήμα του eltrombopag να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 3.

**Πίνακας 3 Προσαρμογές της δόσης του eltrombopag σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία**

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
<50.000/ $\mu\text{l}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 50 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 150 mg/ημέρα.  Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg άπαξ ημερησίως, αυξήστε τη δόση στα 50 mg άπαξ ημερησίως πριν αυξήσετε το ποσό της δόσης κατά 50 mg.
$\geq 50.000/\mu\text{l}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{l}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση eltrombopag ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων
>150.000/ $\mu\text{l}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{l}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 50 mg. Αναμείνατε 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης.
>250.000/ $\mu\text{l}$	Διακόψτε το eltrombopag για μία τουλάχιστον εβδομάδα.  Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{l}$ , ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 50 mg.

### Απομείωση για ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση τριπλής σειράς (λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια)

Για ασθενείς που παρουσιάζουν ανταπόκριση τριπλής σειράς, περιλαμβανομένης ανεξαρτησίας από μεταγγίσεις, η οποία διαρκεί τουλάχιστον 8 εβδομάδες: η δόση του eltrombopag μπορεί να μειωθεί κατά 50%.

Αν οι αριθμοί παραμείνουν σταθεροί μετά από 8 εβδομάδες με τη μειωμένη δόση, τότε το eltrombopag πρέπει να διακόπτεται και να παρακολουθούνται οι αιματολογικές εξετάσεις. Αν ο αριθμός αιμοπεταλίων πέσει <30.000/ $\mu\text{l}$ , η αιμοσφαιρίνη πέσει <9 g/dl ή ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) <0,5 x 10<sup>9</sup>/l, η θεραπεία με eltrombopag μπορεί να αρχίσει ξανά στην προηγούμενα αποτελεσματική δόση.

### Διακοπή

Αν δεν έχει παρουσιαστεί αιματολογική ανταπόκριση μετά από 16 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag, η θεραπεία, πρέπει να διακόπτεται. Αν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες θα πρέπει να αξιολογείται αν η χορήγηση eltrombopag είναι κατάλληλη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8). Υπερβολικές ανταποκρίσεις στον αριθμό αιμοπεταλίων (όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 3) ή σημαντικές ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας κάνουν επίσης απαραίτητη τη διακοπή του eltrombopag (βλέπε παράγραφο 4.8).

## Ειδικοί πληθυσμοί

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν το eltrombopag με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή κάνοντας εξέταση ούρων (βλέπε παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση eltrombopag θεωρηθεί απαραίτητη σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Μετά την έναρξη χορήγησης eltrombopag σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 3 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με θρομβοπενία που πάσχουν από χρόνια HCV και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh  $\leq 6$ ). Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ασθενείς με απλαστική αναιμία και ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν το eltrombopag στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 5.2). Μετά την έναρξη του eltrombopag σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 2 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης ηπατικής λειτουργίας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με θρομβοπενία με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο που αντιμετωπίζονται με eltrombopag είτε στα πλαίσια της προετοιμασίας για επεμβατική διαδικασία ή σε ασθενείς με HCV που υποβάλλονται σε αντιική θεραπεία και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

### *Ηλικιωμένοι*

Τα δεδομένα από τη χρήση της eltrombopag σε ασθενείς με ITP ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ITP ηλικίας άνω των 85 ετών. Στις κλινικές μελέτες με eltrombopag, δεν παρατηρήθηκαν συνολικά κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια του eltrombopag ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και νεότερους ασθενείς. Η λοιπή αναφερόμενη κλινική εμπειρία δεν έχει αναγνωρίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους και τους νεότερους ασθενείς, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων μεγαλύτερων ατόμων (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τα δεδομένα από τη χρήση του eltrombopag σε ασθενείς με HCV και SAA ηλικίας άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

### *Ασιάτες ασθενείς*

Σε ασθενείς με καταγωγή από την Ασία (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες ή Ταϊλανδοί) περιλαμβανομένων αυτών με ηπατική δυσλειτουργία, το eltrombopag πρέπει να χορηγείται σε δόση 25 mg άπαξ (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται και να τηρούνται τα συνήθη κριτήρια για περαιτέρω τροποποίηση της δόσης.



### Παιδιατρικός πληθυσμός

Το Revolade δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους με ITP λόγω ανεπαρκών δεδομένων στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε παιδιά και εφήβους (<18 ετών) με χρόνια θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με HCV ή SAA δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης (βλέπε παράγραφο 6.6)

Από στόματος χρήση.

Το εναιώρημα θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιαδήποτε προϊόντα, όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα (ή λοιπά διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο) ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος) (βλέπε παραγράφους 4.5 και 5.2).

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στο eltrombopag ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά θανατηφόρας μη αντιρροπούμενης ηπατικής ανεπάρκειας και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, όπως ορίζεται από τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης  $\leq 35$  g/l ή τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD)  $\geq 10$ , κατά τη θεραπεία με eltrombopag σε συνδυασμό με θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης διαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης  $\leq 35$ g/l) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Η θεραπεία με το eltrombopag σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της προχωρημένης HCV και μόνο όταν οι κίνδυνοι εμφάνισης θρομβοπενίας ή προσωρινής διακοπής της αντιϊκής θεραπείας απαιτούν παρέμβαση. Απαιτείται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, στην περίπτωση που η θεραπεία θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

### Συνδυασμός με αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με αντιϊκούς παράγοντες άμεσης δράσης που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

### Κίνδυνος εμφάνισης ηπατοτοξικότητας

Η χορήγηση eltrombopag μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. (βλέπε παράγραφο 4.8).

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η χολερυθρίνη ορού θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη eltrombopag, ανά 2 εβδομάδες κατά τη φάση προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από τεκμηρίωση σταθερής δόσης. Το eltrombopag αναστέλλει τα UGT1A1 και OATP1B1, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Αν τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι αυξημένα πρέπει να πραγματοποιείται προσδιορισμός του κλάσματος. Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ελέγχων ορού θα πρέπει να αξιολογούνται με επαναληπτικό έλεγχο μέσα σε 3 έως 5 ημέρες. Εάν επιβεβαιωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές, οι ηπατικοί έλεγχοι ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν, να σταθεροποιηθούν ή να επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα οι μη φυσιολογικές τιμές. Το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται εάν αυξηθούν τα επίπεδα ALT ( $\geq 3$  φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [ $\times$  ULN]) σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή  $\geq 3x$  την τιμή αναφοράς ή  $>5 \times$  ULN,

όποιο είναι χαμηλότερο, σε ασθενείς με αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών προ-θεραπείας) και είναι:

- επιδεινούμενα, ή
- εμμένοντα για  $\geq 4$  εβδομάδες, ή
- συνοδεύονται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, ή
- συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ενδείξεις αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση eltrombopag σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Σε ασθενείς με ITP και SAA θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μικρότερη δόση έναρξης eltrombopag. Απαιτείται στενή παρακολούθηση όταν χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2).

#### Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (χρήση με ιντερφερόνη)

Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C: Απαιτείται παρακολούθηση για τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή με βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη.

Οι ασθενείς με χρόνια HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, παρουσιάστηκε πιο συχνά ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος του eltrombopag (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή με βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης SVR σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης  $\leq 35$ g/l) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης. Για τα κριτήρια διακοπής θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της ιντερφερόνης. Το eltrombopag θα πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση που η αντιική θεραπεία διακοπεί λόγω ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης.

#### Θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία που βασίζεται σε ιντερφερόνη (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ). Οι θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές που αναφέρθηκαν συμπεριλάμβαναν φλεβικά και αρτηριακά επεισόδια. Τα ΘΕΕ στην πλειονότητα τους δεν ήταν σοβαρά και απέδραμαν έως το τέλος της μελέτης. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν eltrombopag έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο). Δεν παρατηρήθηκε ειδική χρονική σχέση μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εμφάνισης των ΘΕΕ. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35$  g/l) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 60$  ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ΘΕΕ.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (CLD) που έλαβαν 75 mg eltrombopag άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση. Έξι από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με CLD που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (όλα του συστήματος της πυλαίας φλέβας) και 2 από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ένα στο σύστημα της πυλαίας φλέβας και ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου). Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν την θρομβωτική επιπλοκή σε αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/μl και εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση eltrombopag. Το eltrombopag δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια στα πλαίσια προετοιμασίας για επεμβατικές διαδικασίες.

Στις κλινικές μελέτες του eltrombopag στην ITP, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε χαμηλούς και φυσιολογικούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση του eltrombopag σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή. Συμπεριλαμβάνονται, χωρίς όμως να περιορίζονται σε κληρονομικούς (π.χ. Παράγοντας Leiden V) ή επίκτητους παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), προχωρημένη ηλικία, ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινητοποίησης, κακοήθειες, αντισυλληπτικά και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, χειρουργείο/τραυματισμός, παχυσαρκία και κάπνισμα. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με eltrombopag εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβεί τα επιθυμητά επίπεδα (βλέπε παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ΘΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Σε μία κλινική μελέτη στην ανθεκτική SAA, δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό ΘΕΕ εντούτοις ο κίνδυνος τέτοιων περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που έχουν εκτεθεί. Καθώς η υψηλότερη εγκεκριμένη δόση ενδείκνυται για ασθενείς με SAA (150 mg/ημέρα) και λόγω της φύσης της αντίδρασης, μπορεί να αναμένεται ΤΕΕ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον διαπιστωμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Εάν κριθεί κατάλληλη η χορήγηση θεραπείας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν το eltrombopag χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

### Αιμορραγία μετά από διακοπή eltrombopag

Θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί κατά τη διακοπή της θεραπείας με eltrombopag. Μετά από διακοπή του eltrombopag, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται εάν διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag παρουσία αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Συνιστάται ότι, εάν διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag, να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία ITP σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Στην πρόσθετη ιατρική διαχείριση μπορεί να συμπεριλαμβάνεται η διακοπή θεραπείας με αντιπηκτικά ή/και αντιαιμοπεταλιακά, η αναστροφή της αντιπηκτικότητας ή η αιμοπεταλιακή υποστήριξη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες μετά από διακοπή του eltrombopag.

Σε κλινικές μελέτες της HCV, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων, μετά από διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και του eltrombopag. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

## Σχηματισμός ρετικουλίνης μυελού των οστών και κίνδυνος εμφάνισης ίνωσης μυελού των οστών

Το eltrombopag μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης ινών ρετικουλίνης εντός του μυελού των οστών. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος, όπως με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης, δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Πριν από την έναρξη eltrombopag, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ώστε να τεκμηριωθεί αρχικό επίπεδο κυτταρικών μορφολογικών ανωμαλιών. Μετά από την αναγνώριση σταθερής δόσης eltrombopag, θα πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαίως γενική εξέταση αίματος με αριθμό λευκοκυττάρων κατά τύπο. Εάν παρατηρηθούν ανώριμα ή δυσπλαστικά κύτταρα, θα πρέπει να εξετασθούν τα επίχρισματα περιφερικού αίματος για νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. δακρύρροια και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα, ανώριμα λευκοκύτταρα) ή κυτταροπενίες. Εάν ο ασθενής αναπτύξει νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες ή κυτταροπενίες, θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με eltrombopag και να ληφθεί βιοψία μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης χρώσης για ίνωση.

## Εξέλιξη υπαρχόντων μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων (MDS)

Υπάρχει θεωρητική ανησυχία ότι οι αγωνιστές του TPO-R μπορούν να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιματολογικών κακοηθειών όπως το MDS. Οι αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R) είναι αυξητικοί παράγοντες που οδηγούν σε θρομβοποιητική επέκταση προγεννητικών κυττάρων, διαφοροποίηση και παραγωγή αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας TPO εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων της μυελογενούς σειράς. Για αγωνιστές υποδοχέων TPO, υπάρχει μια ανησυχία ότι μπορεί να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιμοποιητικών κακοηθειών, όπως τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Σε κλινικές μελέτες με ένα αγωνιστή TPO-R σε ασθενείς με MDS, παρατηρήθηκαν περιστατικά παροδικών αυξήσεων του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιστατικά εξέλιξης της νόσου MDS σε οξεία μυελογενή λευκαιμία (AML).

Η διάγνωση της ITP ή SAA σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με τον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων που παρουσιάζονται με την θρομβοπενία, ιδιαίτερα θα πρέπει να αποκλεισθεί η διάγνωση MDS. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναρρόφησης μυελού των οστών και βιοψίας κατά την πορεία της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, αυτών με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Revolade δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που οφείλεται σε MDS. Το Revolade δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελέτες για την θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω MDS.

## Κυτταρογενετικές ανωμαλίες και εξέλιξη σε MDS/AML σε ασθενείς με SAA

Είναι γνωστό ότι κυτταρογενετικές ανωμαλίες παρουσιάζονται σε ασθενείς με SAA. Δεν είναι γνωστό εάν το eltrombopag αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε ασθενείς με SAA. Στην κλινική μελέτη φάσης II για ανθεκτική SAA με eltrombopag, με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενα ανά δύο εβδομάδες ως ένα μέγιστο 150 mg/ημέρα (ELT112523), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος για τη μελέτη έως την εμφάνιση κυτταρογενετικής ανωμαλίας ήταν 2,9 μήνες.

Στη φάση II κλινική μελέτη με eltrombopag στην ανθεκτική SAA σε δόση 150 mg/ημέρα ( με εθνολογικές ή σχετιζόμενες με την ηλικία προσαρμογές όπως ενδείκνυται (ELT116826), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 3 της θεραπείας με eltrombopag και ένας ασθενείς είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 6.

Σε κλινικές μελέτες με eltrombopag σε SAA, το 4% των ασθενών (5/133) διαγνώστηκαν με MDS. Ο διάμεσος χρόνος για την διάγνωση ήταν 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με eltrombopag.

Για τους ασθενείς SAA που παρουσίασαν ανθεκτικότητα ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία η εξέταση του μυελού των οστών με αναρρόφηση για κυτταρογενετική συνιστάται πριν από την έναρξη eltrombopag, μετά από 3 μήνες θεραπείας και 6 μήνες μετά. Εάν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, πρέπει να αξιολογείται κατά πόσον η συνέχιση του eltrombopag είναι κατάλληλη.

#### Οφθαλμικές μεταβολές

Καταρράκτες παρατηρήθηκαν σε τοξικολογικές μελέτες με eltrombopag σε τρωκτικά (βλέπε παράγραφο 5.3). Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (n=1.439), αναφέρθηκε εξέλιξη προ-υπάρχοντος καταρράκτη(ες) κατά την έναρξη ή περιστατικά καταρράκτη στο 8% της ομάδας του eltrombopag και στο 5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, κυρίως Βαθμού 1 ή 2, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HCV που έλαβαν ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και eltrombopag (2% της ομάδας του eltrombopag και 2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου). Οι αιμορραγίες εμφανίστηκαν στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς (προαμφιβληστροειδική), κάτω από τον αμφιβληστροειδή (υπαμφιβληστροειδική), ή εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού. Συνιστάται συνήθης οφθαλμολογική παρακολούθηση των ασθενών για καταρράκτες.

#### Παράταση διαστήματος QT/QTc

Μία μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε δόση eltrombopag 150 mg την ημέρα δεν έδειξε σημαντική κλινική επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση. Παράταση του διαστήματος QTc έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ITP και σε ασθενείς με θρομβοπενία με HCV. Η κλινική σημασία αυτών των συμβάντων παράτασης του διαστήματος QTc παραμένει άγνωστη.

#### Απώλεια ανταπόκρισης σε eltrombopag

Η απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης με θεραπεία με eltrombopag εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους θα πρέπει να εκκινήσει έρευνα για αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ρετικουλίνης του μυελού των οστών.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παραπάνω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για την ITP ισχύουν επίσης για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

#### Παρέμβαση σε εργαστηριακές εξετάσεις

Το eltrombopag είναι έντονα χρωματισμένο και για αυτό το λόγο έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει σε μερικές εργαστηριακές εξετάσεις. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Revolade έχουν αναφερθεί αποχρωματισμός του ορού και παρέμβαση στις εξετάσεις για ολική χολερυθρίνη και κρεατινίνη. Αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα δεν συμφωνούν με τις κλινικές παρατηρήσεις, ο επανέλεγχος με τη χρήση διαφορετικής μεθόδου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της εγκυρότητας του αποτελέσματος.

## 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

### Επιδράσεις του eltrombopag σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

#### Αναστολείς της αναγωγής HMG CoA

Η χορήγηση eltrombopag 75 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες με εφάπαξ δόση 10 mg του υποστρώματος της OATP1B1 και της BCRP ροσουβαστατίνης σε 39 υγιή ενήλικα άτομα αύξησε τη  $C_{max}$  της ροσουβαστατίνης πλάσματος κατά 103% (90% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 82%, 126%) και  $AUC_{0-\infty}$  55% (90% CI: 42%, 69%). Αλληλεπιδράσεις αναμένονται ακόμη με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Όταν συγχωρηγούνται με eltrombopag, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μειωμένη δόση στατινών και θα πρέπει να πραγματοποιείται προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Υποστρώματα OATP1B1 και BCRP

Η ταυτόχρονη χορήγηση eltrombopag και υποστρωμάτων OATP1B1 (π.χ. μεθοτρεξάτη) και BCRP (π.χ. τοποτεκάνη και μεθοτρεξάτη) θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2)

#### Υποστρώματα κυτοχρώματος P450

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, το eltrombopag (έως 100  $\mu$ M) δεν έδειξε *in vitro* αναστολή των ενζύμων του CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 και 4A9/11 ενώ ήταν αναστολέας του CYP2C8 και του CYP2C9 όπως μετρήθηκε με τη χρήση πακλιταξέλης και δικλοφενάκης ως υλικό ιχνηθέτησης. Η χορήγηση eltrombopag 75 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε 24 υγιείς άρρενες δεν ανέστειλε ούτε προκάλεσε τον μεταβολισμό των υλικών ιχνηθέτησης για 1A2 (καφεΐνη), 2C19 (ομεπραζόλη), 2C9 (φλουρβιπροφένη), ή 3A4 (μιδαζολάμη) σε ανθρώπους. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν συγχωρηγούνται eltrombopag και υποστρώματα CYP450 (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης όταν το eltrombopag συγχωρηγείται είτε με τελαπρεβίρη, ή με μποσεπρεβίρη. Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης eltrombopag 200 mg με 750 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες δεν μετέβαλε την έκθεση της τελαπρεβίρης στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης eltrombopag 200 mg με μποσεπρεβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, δεν μετέβαλε την  $AUC_{(0-\tau)}$  της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα, αλλά αύξησε τη  $C_{max}$  κατά 20% και μείωσε τη  $C_{min}$  κατά 32%. Η κλινική σημασία της μείωσης της  $C_{min}$  δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HCV.

## Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στο eltrombopag

### Κυκλοσπορίνη

Παρατηρήθηκε μείωση στην έκθεση στο eltrombopag με τη συγχορήγηση 200 mg και 600 mg κυκλοσπορίνης (BCRP αναστολέα). Η συγχορήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  του eltrombopag κατά 25% και 18% αντίστοιχα. Η συγχορήγηση 600 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την  $C_{max}$  και την  $AUC_{inf}$  του eltrombopag κατά 39% και 24%, αντίστοιχα. Επιτρέπεται η προσαρμογή της δόσης του eltrombopag κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων του ασθενούς (βλέπε παράγραφο 4.2). Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία για 2 έως 3 εβδομάδες όταν το eltrombopag συγχορηγείται με κυκλοσπορίνη. Η δόση του eltrombopag μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί με βάση αυτούς του αριθμούς αιμοπεταλίων.

### Πολυσθενή κατιόντα (χηλίωση)

Το eltrombopag δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης eltrombopag 75 mg με αντιόξινο που περιέχει ένα πολυσθενές κατιόν (1524 mg υδροξειδίου του αργιλίου και 1425 mg ανθρακικού μαγνησίου) μείωσε την  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag στο πλάσμα κατά 70% (90% CI: 64%, 76%) και τη  $C_{max}$  κατά 70% (90% CI: 62%, 76%). Το eltrombopag θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 2 ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιοδήποτε τέτοιο προϊόν όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, προς αποφυγή σημαντικής μείωσης της απορρόφησης του eltrombopag λόγω χηλίωσης (βλέπε παραγράφους 4.2 και 5.2).

### Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

Η συγχορήγηση eltrombopag με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκέντρωσης του eltrombopag. Μία μελέτη σε 40 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης eltrombopag 100 mg με επαναλαμβανόμενη δόση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400 /100 mg δύο φορές την ημέρα είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της  $AUC_{inf}$  του eltrombopag στο πλάσμα κατά 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν πραγματοποιείται συγχορήγηση του eltrombopag με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά ώστε να εξασφαλισθεί ο κατάλληλος ιατρικός χειρισμός της δόσης του eltrombopag όταν αρχίζει ή όταν διακόπτεται η θεραπεία με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

### Αναστολείς και επαγωγείς CYP1A2 και CYP2C8

Το eltrombopag μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 και UGT1A3 (βλέπε παράγραφο 5.2). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν ένα μεμονωμένο ένζυμο είναι απίθανο να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις του eltrombopag στο πλάσμα, ενώ τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν πολλαπλά ένζυμα έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν (π.χ. φλουβοξαμίνη) ή να μειώσουν (π.χ. ριφαμπικίνη) τις συγκεντρώσεις του eltrombopag.

### Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Αποτελέσματα από μία φαρμακοκινητική (PK) μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης δείχνουν ότι η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μοσεπρεβίρης 800 mg κάθε 8 ώρες ή τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες με εφάπαξ δόση eltrombopag 200 mg δεν προκάλεσε μεταβολή της έκθεσης στο eltrombopag στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

## Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ

Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ΙΤΡ σε συνδυασμό με eltrombopag σε κλινικές μελέτες συμπεριλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη ή/και αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg) και αντί-D ανοσοσφαιρίνη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά το συνδυασμό eltrombopag με λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ΙΤΡ, ώστε να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός συνιστώμενου εύρους (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση του eltrombopag σε μορφή δισκίου ή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (π.χ. ένα γεύμα που περιλαμβάνει γαλακτοκομικά προϊόντα) μείωσε σημαντικά την  $AUC_{0-\infty}$  και τη  $C_{max}$  του eltrombopag στο πλάσμα. Αντίθετα, η χορήγηση του eltrombopag 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο [ $<50$  mg ασβεστίου] δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στο eltrombopag σε κλινικά σημαντική έκταση (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 50 mg eltrombopag σε μορφή δισκίου με σταθερό υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες και λιπαρά πρόγευμα το οποίο περιείχε γαλακτοκομικά προϊόντα μείωσε την μέση  $AUC_{0-\infty}$  κατά 59% και τη μέση  $C_{max}$  κατά 65%.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 25 mg eltrombopag σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά και μέτριας περιεκτικότητας σε θερμίδες μείωσε την μέση  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag στο πλάσμα κατά 75% και τη μέση  $C_{max}$  κατά 79%. Αυτή η μείωση της έκθεσης εξασθένησε όταν μια εφάπαξ δόση eltrombopag σε μορφή κόνεως για πόσιμο εναιώρημα 25 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ( η μέση  $AUC_{0-\infty}$  μειώθηκε κατά 20% και η μέση  $C_{max}$  κατά 14%).

Τροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ( $<50$  mg ασβεστίου), περιλαμβανομένων των φρούτων του άπαχου ζαμπόν και των μη ενισχυμένων χυμών φρούτων (χωρίς προσθήκη ασβεστίου μαγνησίου ή σιδήρου) μη ενισχυμένου γάλακτος σόγιας και μη ενισχυμένων δημητριακών, δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στο eltrombopag ανεξάρτητα από το περιεχόμενο σε θερμίδες και λιπαρά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

## **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα στοιχεία σχετικά με τη χρήση του eltrombopag σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Revolade δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

### Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το Revolade δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

### Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το eltrombopag /μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το eltrombopag αποβάλλεται πιθανόν στο γάλα (βλέπε παράγραφο 5.3), επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση για το εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα υπάρξει συνέχεια της θεραπείας με Revolade ή αποχή από αυτή, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος από το θηλασμό για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.



## Γονιμότητα

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις συγκρίσιμες με αυτές στους ανθρώπους. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος στους ανθρώπους (βλέπε παράγραφο 5.3).

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το eltromborag έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών του eltromborag περιλαμβανομένης της ζάλης και της έλλειψης εγρήγορσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

##### Αυτοάνοση θρομβοενία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η ασφάλεια του Revolade αξιολογήθηκε με τη χρήση του συνόλου των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών TRA100773A και B, TRA102537 (RAISE) και TRA113765, στις οποίες 403 ασθενείς εκτάθηκαν σε Revolade και 179 σε εικονικό φάρμακο, επιπλέον των δεδομένων από τις ολοκληρωμένες ανοικτές μελέτες TRA108057, TRA105325 (EXTEND) και TRA112940. Οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο για έως 8 έτη (στην EXTEND). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν ναυτία, διάρροια και αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης.

Η ασφάλεια του Revolade σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με ITP για την οποία είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία επιδείχθηκε σε δύο μελέτες. Η PETIT2 (TRA115450) ήταν μια διπλά τυφλή, ανοικτή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με 2 μέρη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν Revolade (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για έως 12 εβδομάδες κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης. Η PETIT (TRA108062) ήταν μια τριών μερών, κλιμακωτών κοορτών, ανοικτή και διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν Revolade (n=44) ή εικονικό φάρμακο (n=21), για έως 7 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με μερικές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επισημαίνονται με ♦ στον πίνακα παρακάτω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας 1 έτους και άνω ( $\geq 3\%$  και μεγαλύτερη από του εικονικού φαρμάκου) ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πυρεξία, κοιλιακό άλγος, άλγος του στοματοφάρυγγα, οδονταλγία και ρινόρροια

##### Θρομβοπενία με λοίμωξη από HCV σε ενήλικες ασθενείς

Οι ENABLE 1 (TPL103922 n=716) και ENABLE 2 (TPL108390 n=805) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του Revolade σε θρομβοπενικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV οι οποίοι κατά τα άλλα ήταν κατάλληλοι για την έναρξη αντικής θεραπείας. Στις μελέτες HCV ο πληθυσμός ασφάλειας αποτελείται από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν διπλά τυφλό φαρμακευτικό προϊόν μελέτης κατά τη διάρκεια του Μέρους 2 της ENABLE 1 (θεραπεία με Revolade n=450, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=232) και ENABLE 2 (θεραπεία με Revolade n=506, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=253). Οι ασθενείς αναλύονται σύμφωνα με τη θεραπεία που λαμβάνεται (συνολικός διπλά τυφλός πληθυσμός ασφαλείας, Revolade n=955 και εικονικό φάρμακο n=484). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, αναιμία, μειωμένη όρεξη, βήχα, ναυτία, διάρροια, υπεχολερυθρουαιμία, αλωπεκία, κνησμό, μυαλγία, πυρεξία, κόπωση, γριπώδη συνδρομή, ρίγη και οίδημα.

### Σοβαρή απλαστική αναιμία σε ενήλικες ασθενείς

Η ασφάλεια του eltrombopag στη σοβαρή απλαστική αναιμία εκτιμήθηκε σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (N=43) στην οποία 11 ασθενείς (26%), έλαβαν θεραπεία >6 μήνες και 7 ασθενείς (21%) έλαβαν θεραπεία για >1 έτος. Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν εμπύρετη ουδετεροπενία και σηψαιμία/λοίμωξη. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιελάμβαναν: κεφαλαλγία, ζάλη, βήχας, στοματοφαρυγγικό άλγος, ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αρθραλγία, πόνο στα άκρα, κόπωση, και πυρεξία.

### Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες της ITP σε ενήλικες (N=763), στις παιδιατρικές μελέτες ITP (N=171), στις μελέτες του HCV (N=1.520), στις μελέτες SAA (N=43) και τις αναφορές μετά από την κυκλοφορία, παρατίθενται παρακάτω σύμφωνα με το σύστημα οργάνων MedDRA και τη συχνότητα. Σε κάθε κατηγορία συστήματος οργάνων, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες πρώτα. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

### **Πληθυσμός μελέτης ITP**

<b>Κατηγορία συστήματος οργάνων</b>	<b>Συχνότητα</b>	<b>Ανεπιθύμητη ενέργεια</b>
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα*, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος*
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, γρίπη, στοματικός έρπης, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ουλίτιδα, δερματική λοίμωξη
	Όχι συχνές	Δερματική λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Καρκίνος ορθοσιγμοειδούς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
	Όχι συχνές	Ανισοκυττάρωση αιμολυτική αναιμία, μυελοκυττάρωση, αυξημένος αριθμός ραβδοπύρηνων παρουσία μυελοκυττάρων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη αιμοσφαιρίνη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος
	Όχι συχνές	Ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα, υπασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Απάθεια, μεταβολή διάθεσης, δακρύρροια

Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Παραισθησία, υπαισθησία, υπνηλία, ημικρανία
	Όχι συχνές	Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, δυσαισθησία, ημιπάρεση, ημικρανία με αύρα, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, διαταραχή λόγου, τοξική νευροπάθεια, αγγειακή κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, θαμπή όραση, πόνος του οφθαλμού, οπτική οξύτητα μειωμένη
	Όχι συχνές	Θολερότητες του φακού, αστιγματισμός, καταρράκτης φλοιώδης, δακρύρροια αυξημένη, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, επιθηλιοπάθεια του μελάγχρου επιθηλίου, οπτική δυσλειτουργία, μετρήσεις οπτικής οξύτητας μη φυσιολογικές, βλεφαρίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ωταλγία, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, κυάνωση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, διάστημα QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος παρατεταμένο
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, εξάψεις,
	Όχι συχνές	Εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής, εξανθη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας*
	Συχνές	Άλγος του στοματοφάρυγγα, ρινόρροια*
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή, πνευμονικό έμφρακτο, ρινική δυσανεξία, στοματοφαρυγγικές φλύκταινες, διαταραχή παραρρινίου κόλπου, σύνδρομο άπνοιας ύπνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, Διάρροια*
	Συχνές	Εξέλκωση του στόματος, οδονταλγία*, έμετος, κοιλιακό άλγος*, αιμορραγία του στόματος, μετωρισμός *Πολύ συχνή στην παιδιατρική ITP
	Όχι συχνές	Ξηροστομία, γλωσσοδυνία, κοιλιακή ευαισθησία, κόπρανα αποχρωματισμένα, τροφική δηλητηρίαση, συχνές κενώσεις, αιματέμεση, στοματική δυσφορία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης <sup>†</sup>
	Συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση <sup>†</sup> , υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
	Όχι συχνές	Χολόσταση, ηπατική βλάβη, ηπατίτιδα, φαρμακογενής ηπατική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, πετέχειες
	Όχι συχνές	Κνίδωση, δερμάτωση, κρύος ιδρώτας, ερύθημα, μελάνωση, διαταραχή της μελάγχρωσης, δυσχρωματισμός δέρματος, αποφολίδωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Μυαλγία, μυϊκός σπασμός, μυοσκελετικός πόνος, οστικός πόνος, οσφυαλγία
	Όχι συχνές	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με νεφρική ανεπάρκεια <sup>‡</sup>
	Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια, πυουρία, νεφρίτιδα του λύκου, νυκτουρία, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένος λόγος πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηγορραγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία*, Θωρακικός πόνος, εξασθένιση *Πολύ συχνή στην παιδιατρική ΙΤΡ
	Όχι συχνές	Αίσθηση θερμότητας, αιμορραγία στην θέση παρακέντησης, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή τραύματος, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση ξένου σώματος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη λευκοματίνη αίματος, αυξημένη ολική πρωτεΐνη, μειωμένη λευκοματίνη αίματος, αυξημένο pH ούρων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Έγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία

♦ επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες (ηλικίες 1 έως 17 ετών.

† Αυξηση της αμινοτρενσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτική αμινοτρενσφεράσης μπορεί να συμβεί ταυτόχρονα αλλά με χαμηλότερη συχνότητα.

‡ Ομαδικός όρος με προτιμώμενους όρους οξεία νεφρική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια

### Πληθυσμός μελέτης HCV (σε συνδυασμό με αντι-υική θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη)

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, επιχείλιος έρπης
	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Ηπατικό νεόπλασμα κακώθες
	Πολύ συχνές	Αναιμία
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λεμφοπενία
	Όχι συχνές	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, Μη φυσιολογική απώλεια σωματικού βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
	Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, διέγερση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, διαταραχή της προσοχής, δυσγευσία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, λήθαργος, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Καταρράκτης, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός ίκτερος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια, άλγος στοματοφάρυγγα, δύσπνοια μετά κόπωση, παραγωγικός βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια
	Συχνές	Έμετος, ασκίτης, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάταση της κοιλίας, οδονταλγία, στοματίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, κοιλιακή δυσφορία, κίρσοι του οισοφάγου
	Όχι συχνές	Αιμορραγία κίρσων του οισοφάγου, γαστρίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα,
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία, ίκτερος, φαρμακογενής ηπατική βλάβη,
	Όχι συχνές	Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός
	Συχνές	Εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, εξάνθημα κνησμώδες, ερύθημα, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, αλωπεκία
	Όχι συχνές	Βλάβη δέρματος, δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος, νυκτερινοί ιδρώτες
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία
	Συχνές	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια <sup>†</sup> · δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Πυρεξία, κόπωση, γριπώδης συνδρομή, εξασθένιση, ρίγη,
	Συχνές	Ευερεθιστότητα, άλγος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης ένεσης, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, οίδημα, περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, θωρακική δυσφορία
<u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>	Συχνές	Χοληρυθρίνη αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστικής παρατεταμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη, λευκοματίνη αίματος μειωμένη
	Όχι συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο

<sup>†</sup> Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία

## Πληθυσμός Μελέτης SAA

Κατηγορία συστήματος οργάνων	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία, έμφρακτο του σπληνός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένη όρεξη, υπογλυκαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, καταρράκτης, οφθαλμικός ίκτερος, θαμπή όραση, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας, δύσπνοια, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια
	Συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, αιμορραγία των ούλων, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, στοματικό άλγος, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, διογκωμένη γλώσσα, διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετεωρισμός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένες τρανσαμινάσες
	Συχνές	Αυξημένη χολερυθρίνη αίματος (υπερχλερυθριναιμία), ίκτερος
	Μη γνωστές	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη* *Περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ITP και HCV
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Πετέχειες, εξάνθημα, κνησμός, ορτικάρια, δερματικές βλάβες, εξάνθημα κηλιδώδες
	Μη γνωστές	Δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος των άκρων μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Χρωματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, ρίγη
	Συχνές	Εξασθένιση, οίδημα περιφερικό, κακουχία
<u>Παρακλινικές εξετάσεις</u>	Συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

#### Θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ)

Σε 3 ελεγχόμενες και 2 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μεταξύ ενηλίκων ασθενών με ITP που έλαβαν eltrombopag (n=446), 17 ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 19 θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία περιελάμβαναν (με φθίνουσα σειρά εμφάνισης) εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (n=6), πνευμονική εμβολή (n=6), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=2), εγκεφαλικό έμφρακτο (n=2), εμβολή (n = 1) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=288, πληθυσμός ασφαλείας), μετά από 2 εβδομάδες θεραπεία ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση, 6 από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν 7 θρομβοεμβολικά επεισόδια του συστήματος της πυλαίας φλέβας και 2 από τα 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν 3 θρομβοεμβολικά επεισόδια. Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν eltrombopag παρουσίασαν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αριθμό αιμοπεταλίων >200.000/μl.

Δεν αναγνωρίστηκαν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια με εξαίρεση του αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 200.000/\mu\text{l}$  (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου εμφάνισαν ΘΕΕ. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν eltrombopag έναντι <1% για το εικονικό φάρμακο) (βλέπε παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας  $\geq 60$  ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς.

#### Ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (χρήση με ιντερφερόνη)

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, αναφέρθηκε πιο συχνά ρήξη ηπατικής αντιρρόπησης (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος του eltrombopag (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ( $\leq 35 \text{ g/l}$ ) ή βαθμολογία MELD  $\geq 10$  κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε τρεις φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς το eltrombopag θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ρήξης ηπατικής αντιρρόπησης (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηπατοτοξικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες στη ITP με το eltrombopag, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT, AST και χολερυθρίνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ευρήματα αυτά ήταν τις περισσότερες φορές ήπια (Βαθμού 1-2), αναστρέψιμα και δεν συνοδεύονταν από σημαντικά κλινικά συμπτώματα που θα ήταν ενδεικτικά μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Στις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ITP 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1 ασθενής στην ομάδα του eltrombopag παρουσίασαν ανωμαλία δοκιμασίας λειτουργικότητας ήπατος Βαθμού 4. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με χρόνια ITP, ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  αναφέρθηκε σε 4,7% και 0% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με HCV, ALT ή AST  $\geq 3 \times \text{ULN}$  αναφέρθηκε στο 34% και 38% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν eltrombopag σε συνδυασμό με θεραπεία με πεγκιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη, θα εμφανίσουν έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Συνολικά ολική χολερυθρίνη  $\geq 1.5 \times \text{ULN}$  αναφέρθηκε στο 76% και 50% των ομάδων του eltrombopag και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας ενός σκέλους, φάσης II στην SAA, ταυτόχρονη ALT ή AST >3 x ULN με συνολική (έμμεση) χολερυθρίνη >1.5 x ULN αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Συνολική χολερυθρίνη >1.5 x ULN παρατηρήθηκε στο 14% των ασθενών.

#### Θρομβοπενία μετά από διακοπή θεραπείας

Στις 3 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ITP, παρατηρήθηκαν παροδικές μειώσεις των αριθμών των αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών μετά από τη διακοπή της θεραπείας σε 8% και 8% των ομάδων με eltrombopag και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών

Σε ολόκληρο το πρόγραμμα, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ένδειξη κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών τιμών μυελού των οστών ή κλινικά ευρήματα που θα έδειχναν δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ITP, η θεραπεία με eltrombopag διεκόπη λόγω ρετικουλίνη μυελού των οστών (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Κυτταρογενετικές ανωμαλίες

Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με eltrombopag με δόση έναρξης 50 mg/day (κλιμακούμενα ανά 2 εβδομάδες έως μία μέγιστη δόση 150 mg/day) (ELT112523), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος στη μελέτη έως μία κυτταρογενετική ανωμαλία ήταν 2,9 μήνες.

Στην φάσης 2 κλινική μελέτη στη ανθεκτική SAA με eltrombopag σε δόση 150 mg/day (με εθνολογικές και ηλικιακές τροποποιήσεις όπως ενδείκνυται) (ELT116826), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,65 των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 3 της θεραπείας με eltrombopag και ένας ασθενής είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον μήνα 6.

#### Αιματολογικές κακοήθειες

Στην μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης μελέτη σε SAA, τρεις ασθενείς (7%) διαγνώστηκαν με ΜΔΣ μετά τη θεραπεία με eltrombopag, στις δύο υπό εξέλιξη μελέτες (ELT116826 και ELT116643), 1/28 (4%) και 1/62 (2%), ασθενείς έχουν διαγνωστεί με MDS ή AML σε κάθε μελέτη.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά και να οδηγήσουν σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί η από του στόματος χορήγηση ενός σκευάσματος που περιέχει κατιόντα μετάλλων όπως σκευάσματα με ασβέστιο, αργίλιο ή μαγνήσιο για δέσμευση του eltrombopag και, επομένως, περιορισμό της απορρόφησης. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με eltrombopag θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σύμφωνα με τις συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση (βλέπε παράγραφο 4.2).



Στις κλινικές μελέτες, υπήρχε μία αναφορά υπερδοσολογίας στην οποία ο ασθενής κατάπιε 5000 mg eltrombopag. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβανόταν το ήπιο εξάνθημα, η παροδική βραδυκαρδία, η αύξηση της ALT και της AST και η κόπωση. Ηπατικά ένζυμα που μετρήθηκαν ανάμεσα στις Ημέρες 2 και 18 μετά από την κατάποση, έφθασαν σε μέγιστη τιμή ίση με 1,6 φορές το ULN στην AST, 3,9 φορές το ULN στην ALT και 2,4 φορές το ULN στην ολική χολερυθρίνη. Οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 672.000/μl την Ημέρα 18 μετά από την κατάποση και ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 929.000/μl. Όλα τα επεισόδια απέδραμαν χωρίς επακόλουθα μετά από τη θεραπεία.

Εφόσον το eltrombopag δεν αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την ενίσχυση της αποβολής του eltrombopag.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX 05.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ΤΡΟ είναι η κύρια κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεγακαρυοποίησης και της παραγωγής αιμοπεταλίων και αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του ΤΡΟ-R. Το eltrombopag αλληλεπιδρά με τον διαμεμβρανικό τομέα του ανθρώπινου ΤΡΟ-R και εκκινεί αλληλουχίες μεταγωγής σημάτων παρόμοιες, αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες της ενδογενούς θρομβοποιητίνης (ΤΡΟ), επάγοντας αύξηση και διαφοροποίηση από πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

##### Μελέτες αυτοάνοσης (πρωτοπαθούς) θρομβοπενίας (ITP)

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η RAISE (TRA102537) και TRA100773B και δύο ανοικτές μελέτες, η REPEAT (TRA108057) και η EXTEND (TRA105325) αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε ενήλικους ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για χρόνια ΙΤΡ. Συνολικά, το eltrombopag χορηγήθηκε σε 277 ασθενείς με ΙΤΡ για τουλάχιστον 6 μήνες και 202 ασθενείς για τουλάχιστον 1 έτος.

##### Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

RAISE: 197 ασθενείς με ΙΤΡ τυχαιοποιήθηκαν 2:1, eltrombopag (n=135) προς εικονικό φάρμακο (n=62) και η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με το ιστορικό σπληνεκτομής, χρήση φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ στην έναρξη της μελέτης και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Η δόση του eltrombopag προσαρμόστηκε κατά την περίοδο θεραπείας 6 μηνών με βάση τους μεμονωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με eltrombopag 50 mg. Από την Ημέρα 29 έως το πέρας της θεραπείας, 15 έως 28% των ασθενών που έλαβαν eltrombopag διατηρήθηκαν σε  $\leq 25$  mg και 29 έως 53% έλαβαν 75 mg.

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς μπορούσαν να μειώσουν σταδιακά συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ΙΤΡ και να λάβουν θεραπείες διάσωσης σύμφωνα με τις οδηγίες της τοπικής συνήθους φροντίδας. Περισσότεροι από τους μισούς από όλους τους ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν  $\geq 3$  παλαιότερες θεραπείες για ΙΤΡ και 36% είχε υποβληθεί σε σπληνεκτομή στο παρελθόν.

Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην έναρξη της μελέτης ήταν 16.000/μl για τις δύο ομάδες θεραπείας και στην ομάδα με eltrombopag διατηρήθηκαν άνω των 50.000/μl σε όλες τις επισκέψεις υπό θεραπεία ξεκινώντας από την Ημέρα 15. Αντιθέτως, οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην ομάδα με εικονικό φάρμακο παρέμειναν <30.000/μl καθ' όλη τη μελέτη.

Ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων από 50.000-400.000/μl απουσία θεραπείας διάσωσης επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε eltrombopag κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών  $p < 0,001$ . Το πενήντα τέσσερα τοις εκατό των ασθενών που έλαβαν eltrombopag και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, πέτυχε αυτό το επίπεδο ανταπόκρισης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Παρόμοια αιμοπεταλιακή ανταπόκριση διατηρήθηκε καθ' όλη τη μελέτη, με το 52% και το 16% των ασθενών να ανταποκρίνονται στο τέλος της περιόδου θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

#### Πίνακας 4 Δευτερεύοντα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη RAISE

	Eltrombopag N=135	Εικονικό φάρμακο N=62
<b>Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων με αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000-400.000/\mu\text{l}$ , Μέση τιμή (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Ασθενείς με $\geq 75\%$ των αξιολογήσεων στο επιθυμητό εύρος (50.000 έως 400.000/μl), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	<0,001	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,012	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,002	
Απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,001	
Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ITP στην έναρξη της μελέτης (n)	63	31
Ασθενείς που προσπάθησαν να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία, n (%) <sup>β</sup>	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -τιμή <sup>α</sup>	0,016	

α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

β 21 από τους 63 (33%) ασθενείς που έλαβαν eltrombopag οι οποίοι έλαβαν ένα φαρμακευτικό προϊόν για την ITP στην αρχή, διέκοψαν μόνιμα όλα τα αρχικά φαρμακευτικά προϊόντα για την ITP.

Στην έναρξη της μελέτης, περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ITP σε κάθε ομάδα θεραπείας ανέφεραν οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) και περισσότεροι από το 20 % ανέφεραν κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) αντίστοιχα. Η αναλογία ασθενών που έλαβαν eltrombopag με οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1-4) και κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4) ήταν μειωμένη σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά περίπου 50% από την Ημέρα 15 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

TRA100773B: Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ανταποκρινόμενων, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με ITP που παρουσίασαν αύξηση των αριθμών των αιμοπεταλίων  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  την Ημέρα 43 από αρχική τιμή  $< 30.000/\mu\text{l}$ . Ασθενείς που αποσύρθηκαν πρώιμα λόγω αριθμού αιμοπεταλίων  $> 200.000/\mu\text{l}$  θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι, εκείνοι που διέκοψαν για οποιονδήποτε άλλον λόγο θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων. Συνολικά 114 ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε eltrombopag (n=76) προς εικονικό φάρμακο (n=38).

**Πίνακας 5 Αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από την TRA100773B**

	Eltrombopag N=74	Εικονικό φάρμακο N=38
<b>Βασικά κύρια καταληκτικά σημεία</b>		
Κατάλληλοι για ανάλυση αποτελεσματικότητας, n	73	37
Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{l}$ μετά από 42 ημέρες δοσολογίας (σε σχέση με αρχική τιμή $< 30.000/\mu\text{l}$ ), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -τιμή <sup>a</sup>	<0,001	
<b>Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία</b>		
Ασθενείς με εκτίμηση αιμορραγίας την Ημέρα 43, n	51	30
Αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -τιμή <sup>a</sup>	0,029	

a Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

Στην RAISE και την TRA100773B, η ανταπόκριση σε eltrombopag σε σχέση με το εικονικό φάρμακο ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από χρήση φαρμακευτικού προϊόντος για ITP, την κατάσταση σπληνεκτομής και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ( $\leq 15.000/\mu\text{l}$ ,  $> 15.000/\mu\text{l}$ ) στην τυχαιοποίηση.

Στις μελέτες RAISE και TRA100773B στις υποομάδες των ασθενών με ITP με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέτυχε το επιθυμητό επίπεδο στόχο ( $> 50.000/\mu\text{l}$ ) αν και στις δύο μελέτες το 43% αυτών των ασθενών που έλαβαν eltrombopag ανταποκρίθηκαν μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Επιπρόσθετα, στη μελέτη RAISE, το 42% των ασθενών με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων  $\leq 15.000/\mu\text{l}$  που έλαβαν eltrombopag ανταποκρίθηκε στο τέλος της 6μηνης περιόδου θεραπείας. Σαράντα δύο έως 60% των ατόμων που έλαβαν eltrombopag στη μελέτη RAISE λάμβαναν 75 mg από την Ημέρα 29 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Μια ανοικτή μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων (3 κύκλοι θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων που ακολουθούσαν 4 εβδομάδες εκτός θεραπείας) έδειξαν ότι επεισοδιακή χρήση με πολλαπλά σχήματα eltrombopag δεν κατέδειξε απώλεια ανταπόκρισης.

Το eltrombopag χορηγήθηκε σε 302 ασθενείς με ITP στην ανοικτή παράταση της μελέτης, EXTEND (TRA105325), 218 ασθενείς ολοκλήρωσαν 1 έτος, 180 ολοκλήρωσαν 2 έτη, 107 ολοκλήρωσαν 3 έτη, 75 ολοκλήρωσαν 4 έτη, 34 ολοκλήρωσαν 5 έτη και 18 ολοκλήρωσαν 6 έτη. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $19.000/\mu\text{l}$  πριν από τη χορήγηση eltrombopag. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στα 1, 2, 3, 4, 5, 6 και 7 έτη στη μελέτη ήταν,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $85.000/\mu\text{l}$ ,  $105.000/\mu\text{l}$ ,  $64.000/\mu\text{l}$ ,  $75.000/\mu\text{l}$ ,  $119.000/\mu\text{l}$  και  $76.000/\mu\text{l}$ , αντίστοιχα.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που συνέκριναν eltrombopag με άλλες θεραπευτικές επιλογές (π.χ. σπληνεκτομή). Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια του eltrombopag θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

*Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών).*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν ερευνηθεί σε δύο μελέτες.

*TR115450 (PETIT2):* Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διατηρήσιμη ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν eltrombopag, σε σύγκριση με αυτό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που πέτυχαν αριθμούς αιμοπεταλίων  $\geq 50,000/\mu\text{l}$  για τουλάχιστον 6 από 8 εβδομάδες (σε απουσία θεραπείας διάσωσης), μεταξύ των εβδομάδων 5 έως 12 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης περιόδου. Οι ασθενείς είχαν διαγνωσθεί με χρόνια ΙΤΡ για τουλάχιστον 1 χρόνο και είχαν επιδεινωθεί ή υποτροπιάσει υπό μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία για ΙΤΡ ή δεν ήταν ικανοί να ακολουθήσουν άλλες θεραπείες για ΙΤΡ για ιατρικό λόγο και είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $< 30,000/\mu\text{l}$ . Ενεήντα-δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με διαστρωμάτωση τριών ηλικιακών ομάδων (2:1) σε eltrombopag (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29). Η δόση του eltrombopag μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό eltrombopag (40%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (3%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (Αναλογία Πιθανοτήτων 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9]  $p < 0,001$ ) η οποία ήταν παρόμοια και στις τρεις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 6).

**Πίνακας 6 Διατηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά ηλικιακή ομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ**

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

Στατιστικά λιγότεροι ασθενείς υπό eltrombopag απαιτήσαν θεραπεία διάσωσης κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (19% [12/63] vs. 24% [7/29],  $p=0,032$ ).

Κατά την έναρξη το 71% των ασθενών στη ομάδα του eltrombopag και το 69% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ανέφεραν κάποια αιμορραγία (Βαθμοί WHO 1-4). Κατά την εβδομάδα 12 το ποσοστό των ασθενών υπό eltrombopag που ανέφερε κάποια αιμορραγία μειώθηκε στο μισό του αρχικού (36%). Συγκριτικά κατά την Εβδομάδα 12, 55% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο ανέφεραν κάποια αιμορραγία.

Στους ασθενείς επιτράπηκε να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία της ΙΤΡ μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισημάνσης της μελέτης και 53% (8/15) των ασθενών κατάφεραν να μειώσουν (n=1) ή να διακόψουν (n=7) την αρχική θεραπεία της ΙΤΡ κυρίως κορτικοστεροειδή, χωρίς την ανάγκη θεραπείας διάσωσης.

*TRAI08062 (PETIT)*: Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχε αριθμούς αιμοπεταλίων  $\geq 50,000/\mu\text{l}$  τουλάχιστον άπαξ μεταξύ των εβδομάδων 1 και 6 της περιόδου τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ΙΤΡ για τουλάχιστον 6 μήνες και επιδεινώθηκαν ή υποτροπίασαν υπό τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία για ΙΤΡ με αριθμό αιμοπεταλίων  $<30,000/\mu\text{l}$  ( $n=67$ ). Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διαστρωμάτωση κατά τρεις ηλικιακές ομάδες (2:1) σε eltrombopag ( $n=45$ ) ή εικονικό φάρμακο ( $n=22$ ). Η δόση του eltrombopag μπορούσε να προσαρμοσθεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό eltrombopag (62%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (32%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο (αναλογία πιθανοτήτων 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3]  $p=0,011$ ).

Παρατεταμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 50% των αρχικά ανταποκριθέντων κατά τη διάρκεια 20 από 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT 2 και σε 15 από τις 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT.

#### Μελέτες χρόνιας ηπατίτιδας C που σχετίζεται με θρομβοπενία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του eltrombopag για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με λοίμωξη HCV αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μελέτη ENABLE 1 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη  $\alpha$ -2a συν ριμπαβιρίνη για την αντιική θεραπεία και στην ENABLE 2 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη  $\alpha$ -2β συν ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων  $<75.000/\mu\text{l}$  εντάχθηκαν και διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων ( $<50.000/\mu\text{l}$  και  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  έως  $<75.000/\mu\text{l}$ ), το HCV RNA της προκαταρκτικής αξιολόγησης ( $<800.000$  IU/ml και  $\geq 800.000$  IU/ml) και το γονότυπο του HCV (γονότυπος 2/3 και γονότυπος 1/4/6).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες και σε συμφωνία με τον πληθυσμό των ασθενών με HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (64%) με γεφυρωτική ίνωση/κίρρωση. Το 31% των ασθενών είχαν αντιμετωπιστεί με προηγούμενες θεραπείες για την HCV, κυρίως πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη συν ριμπαβιρίνη. Η διάμεση τιμή του αρχικού αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν  $59.500/\mu\text{l}$  και στις δύο ομάδες θεραπείας: Το 0,8%, 28% και 72% των ασθενών που εντάχθηκαν είχαν αριθμό αιμοπεταλίων  $<20.000/\mu\text{l}$ ,  $<50.000/\mu\text{l}$  και  $\geq 50.000/\mu\text{l}$ , αντίστοιχα.

Οι μελέτες περιελάμβαναν δύο φάσεις – μία φάση προ της αντιικής θεραπείας και μία φάση αντιικής θεραπείας. Στην προ της αντιικής θεραπείας φάση, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτό eltrombopag για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε  $\geq 90.000/\mu\text{l}$  για την ENABLE 1 και  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  για την ENABLE 2. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης επιθυμητού αριθμού αιμοπεταλίων  $\geq 90.000/\mu\text{l}$  (ENABLE 1) ή  $\geq 100.000/\mu\text{l}$  (ENABLE 2) ήταν 2 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και για τις δύο μελέτες ήταν η διαρκής ιολογική ανταπόκριση (SVR), που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης περιόδου θεραπείας.

Και στις δύο μελέτες HCV, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν eltrombopag (n=201, 21%) πέτυχαν SVR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=65, 13%) (βλέπε Πίνακα 7). Η βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SVR ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες στα στρώματα τυχαιοποίησης (τιμή αναφοράς αριθμών αιμοπεταλίων (<50.000 έναντι >50,000), ιικό φορτίο (<800.000 IU/ml έναντι ≥800.000 IU/ml) και γονότυπος (2/3 έναντι 1/4/6)).

**Πίνακας 7 Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2**

	Συγκεντρωτικά δεδομένα		ENABLE 1 <sup>α</sup>		ENABLE 2 <sup>β</sup>	
Ασθενείς που πέτυχαν τον στόχο του αριθμού αιμοπεταλίων και ξεκίνησαν αντιική θεραπεία <sup>γ</sup>	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο	Eltrombopag	Εικονικό Φάρμακο
Συνολικός αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	<b>% ασθενών που πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση</b>					
Συνολική SVR <sup>δ</sup>	21	13	23	14	19	13
Γονότυπος HCV RNA						
Γονότυπος 2/3	35	25	35	24	34	25
Γονότυπος 1/4/6 <sup>ε</sup>	15	8	18	10	13	7
Επίπεδα λευκωματίνης <sup>στ</sup>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
Βαθμολογία MELD <sup>στ</sup>						
≥10	18	10				
<10	23	17				

α Eltrombopag χορηγούμενο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2α (180 mcg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για τους γονότυπους 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.200 mg ημερησίως σε 2 από τους στόματος διαιρεμένες δόσης)

β Eltrombopag χορηγούμενο σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2β (1,5 mcg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για το γονότυπο 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.400 mg από του στόματος σε 2 διαιρεμένες δόσης)

γ Ο στόχος για τον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν ≥90.000/μl για την ENABLE 1 και ≥100.000/μl για την ENABLE 2. Για τη μελέτη ENABLE 1, 682 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας, ωστόσο στη συνέχεια 2 ασθενείς απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από τη λήψη της αντιικής θεραπείας.

δ Τιμή  $p < 0,05$  για το eltrombopag έναντι του εικονικού φαρμάκου

ε Το 64% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2 είχαν γονότυπο 1  
στ Αναλύσεις post hoc

Άλλα δευτερεύοντα ευρήματα των μελετών περιελάμβαναν τα ακόλουθα: σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με eltrombopag διέκοψαν πρόωρα την αντιική θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 60%,  $p < 0,0001$ ). Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν eltrombopag δεν απαίτησαν καμία μείωση της δόσης της αντιικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 27%). Η θεραπεία με eltrombopag καθυστέρησε και μείωσε τον αριθμό των μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.

### Σοβαρή απλαστική αναιμία

Το eltrombopag μελετήθηκε σε μία μονού σκέλους, μονοκεντρική ανοικτής επισήμανσης κλινική μελέτη σε 43 ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία με ανθεκτική θρομβοκυταροπενία μετά από μία τουλάχιστον προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία (IST) και οι οποίοι είχαν μέτρηση αιμοπεταλίων  $\leq 30.000/\mu\text{l}$ .

Η πλειοψηφία των ασθενών, 33 (77%), θεωρήθηκαν ότι έχουν «πρωτοπαθή ανθεκτική νόσο», που ορίζεται ως μη έχοντες προηγούμενη επαρκή ανταπόκριση σε IST σε οποιαδήποτε γραμμή. Οι υπόλοιποι 10 ασθενείς είχαν ανεπαρκή απόκριση αιμοπεταλίων σε προηγούμενες θεραπείες. Και οι 10 είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον 2 IST σχήματα και 50% είχαν λάβει προηγουμένως τουλάχιστον 3 IST σχήματα. Ασθενείς με διάγνωση αναιμίας Fanconi, λοίμωξη χωρίς ανταπόκριση στην κατάλληλη θεραπεία, μέγεθος κλώνου PNH σε ουδετερόφιλα  $\geq 50\%$ , αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή.

Στην αρχή της μελέτης ο διάμεσος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν  $20.000/\mu\text{l}$ , η αιμοσφαιρίνη ήταν  $8,4 \text{ g/dl}$ , η ANC ήταν  $0,58 \times 10^9/\text{l}$  και ο απόλυτος αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων ήταν  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . Ογδόντα έξι τοις εκατό των ασθενών ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, και 91% ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση αιμοπεταλίων. Η πλειοψηφία των ασθενών (84%) είχαν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενες ανοσοκατασταλτικές θεραπείες. Τρεις ασθενείς είχαν κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά την έναρξη.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν αιματολογική ανταπόκριση η οποία αξιολογήθηκε μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας με eltrombopag. Αιματολογική ανταπόκριση ορίστηκε ως εκπλήρωση ενός η περισσότερων από τα ακόλουθα κριτήρια: 1) ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται σε  $20.000/\mu\text{l}$  πάνω από την αρχική τιμή ή ο αριθμός αιμοπεταλίων παραμένει σταθερός με ανεξαρτησία από μετάγγιση για τουλάχιστον 8 εβδομάδες. 2) Αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά  $>1,5 \text{ g/dl}$ , ή μείωση μεταγγίσεων ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC)  $\geq 4$  μονάδες για 8 συνεχόμενες εβδομάδες. 3) ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) αυξήθηκε κατά 100% ή αύξηση του ANC  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Το ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 40% (17/43 ασθενείς, 95% CI 25, 56), η πλειοψηφία ήταν αποκρίσεις μίας γραμμής (13/17, 76%), ενώ υπήρχαν 3 αποκρίσεις δύο γραμμών και 1 απόκριση τριών γραμμών κατά την εβδομάδα 12. Το eltrombopag διεκόπη μετά από 16 εβδομάδες αν δεν είχε παρατηρηθεί αιματολογική ανταπόκριση ή ανεξαρτησία από μετάγγιση. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν συνέχισαν τη θεραπεία σε φάση επέκτασης της μελέτης. Συνολικά 14 ασθενείς εισήλθαν στη φάση επέκτασης της μελέτης. Εννέα από αυτούς τους ασθενείς πέτυχαν απόκριση πολλαπλών σειρών 4 από τους 9 παραμένουν υπό θεραπεία και 5 διέκοψαν βαθμιαία τη θεραπεία με eltrombopag και διατήρησαν την ανταπόκριση (διάμεση παρακολούθηση: 20,6 μήνες, εύρος: 5,7 έως 22,5 μήνες). Οι υπόλοιποι 5 ασθενείς διέκοψαν την αγωγή, τρεις λόγω υποτροπής κατά την επίσκεψη του μήνα 3 της φάσης επέκτασης.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με eltrombopag 59% (23/39) ανεξαρτητοποιήθηκε από τη μετάγγιση αιμοπεταλίων (28 ημέρες χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων) και 27% (10/37) ανεξαρτητοποιήθηκε από τη μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων (56 ημέρες χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων για μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 27 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση αιμοπεταλίων για ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 287 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων για μη-ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 29 ημέρες (διάμεση). Η μεγαλύτερη περίοδος χωρίς μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων για ανταποκρινόμενους ασθενείς ήταν 266 ημέρες (διάμεση).

Πάνω από το 50% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν οι οποίοι κατά την έναρξη ήταν εξαρτώμενοι από μετάγγιση, είχαν  $>80\%$  μείωση των αναγκών για μετάγγιση τόσο αιμοπεταλίων όσο και ερυθρών αιμοσφαιρίων σε σύγκριση με την έναρξη.

Προκαταρκτικά αποτελέσματα από μία υποστηρικτική μελέτη (μελέτη (ELT116826), μία συνεχιζόμενη μη τυχαιοποιημένη, μονού σκέλους ανοικτής επισημάνσης μελέτη φάσης II σε ανθεκτικούς ασθενείς με SAA, έδειξαν σταθερά αποτελέσματα. Τα δεδομένα περιορίζονται σε 21 από τους 60 προγραμματισμένους ασθενείς με αιματολογικές αποκρίσεις να αναφέρονται από το 52% των ασθενών στους 6 μήνες. Αποκρίσεις πολλαπλών σειρών αναφέρθηκαν από το 45% των ασθενών.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Φαρμακοκινητική

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για το eltrombopag στο πλάσμα συλλέχθηκαν σε 88 ασθενείς με ITP στις μελέτες TRA100773A και TRA100773B και συνδυάστηκαν με δεδομένα από 111 υγιείς ενηλίκους σε φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Παρουσιάζονται εκτιμήσεις της  $AUC_{(0-\tau)}$  και της  $C_{max}$  του eltrombopag στο πλάσμα για ασθενείς με ITP (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8 Γεωμετρική μέση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) παραμέτρων φαρμακοκινητικής του σταθερού επιπέδου του eltrombopag στο πλάσμα σε ενηλίκους με ITP**

Δόση eltrombopag, άπαξ ημερησίως	N	$AUC_{(0-\tau)}$ <sup>a</sup> , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$	$C_{max}$ <sup>a</sup> , $\mu\text{g}/\text{ml}$
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)

<sup>a</sup>  $AUC_{(0-\tau)}$  και  $C_{max}$  με βάση εκτιμήσεις post-hoc της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για το eltrombopag στο πλάσμα που συλλέχθηκαν σε 590 ασθενείς με HCV τα οποία εντάχθηκαν στις μελέτες φάσης III TPL103922/ENABLE 1 και TPL108390/ENABLE 2 συνδυάστηκαν με δεδομένα από ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης III, TPL102357 και υγιή ενήλικα άτομα σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται, για κάθε δόση που μελετήθηκε, οι εκτιμήσεις της  $C_{max}$  και της  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα για ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στις μελέτες φάσης III.

**Πίνακας 9 Γεωμετρική μέση τιμή (95% CI) φαρμακοκινητικών παραμέτρων του eltrombopag στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με χρόνια HCV**

Δόση eltrombopag (άπαξ ημερησίως)	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)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$  και  $C_{max}$  με βάση post-hoc εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού στην υψηλότερη δόση των δεδομένων για κάθε ασθενή.



## Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Το eltrombopag απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρουσιάζεται 2 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα. Χορήγηση eltrombopag παράλληλα με αντιόξινα και λοιπά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, μειώνει σημαντικά την έκθεση σε eltrombopag (βλέπε παράγραφο 4.2). Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε ενήλικες, το eltrombopag κόνις για πόσιμο εναιώρημα έδωσε 22% υψηλότερη AUC<sub>(0-∞)</sub> στο πλάσμα από την φαρμακοτεχνική μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του eltrombopag από το στόμα μετά από χορήγηση στον άνθρωπο δεν έχει τεκμηριωθεί. Με βάση την αποβολή στα ούρα και τους μεταβολίτες που αποβάλλονται στα κόπρανα, η από του στόματος απορρόφηση σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος eltrombopag 75 mg εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον 52%.

## Κατανομή

Το eltrombopag συνδέεται εκτεταμένα με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (>99,9%), κυρίως με τη λευκωματίνη. Το eltrombopag αποτελεί υπόστρωμα για την BCRP, αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη ή την OATP1B1.

## Βιομετασχηματισμός

Το eltrombopag μεταβολίζεται κυρίως με διάσπαση, οξείδωση και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, γλουταθειόνη ή κυστεΐνη. Σε ραδιοσημασμένη μελέτη στον άνθρωπο, το eltrombopag ευθυνόταν για περίπου το 64% της AUC<sub>0-∞</sub> του ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Παρατηρήθηκαν ακόμη ήσσονες μεταβολίτες λόγω γλυκουρονιδίωσης και οξείδωσης. *In vitro* μελέτες δείχνουν ότι τα CYP1A2 και CYP2C8 ευθύνονται για τον οξειδωτικό μεταβολισμό του eltrombopag. Η ουριδινική διφωσφογλυκουρονυλική τρανσφεράση UGT1A1 και UGT1A3 ευθύνονται για τη γλυκουρονιδίωση και βακτήρια στον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ευθύνονται για την οδό διάσπασης.

## Αποβολή

Το απορροφώμενο eltrombopag μεταβολίζεται εκτεταμένα. Η κύρια οδός αποβολής του eltrombopag είναι μέσω των κοπράνων (59%) με 31% της δόσης να συναντάται στα ούρα ως μεταβολίτες. Αναλλοίωτη μητρική ένωση (eltrombopag) δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Αναλλοίωτο eltrombopag που αποβάλλεται στα κόπρανα, ευθύνεται για περίπου το 20 % της δόσης. Η ημιζωή αποβολής του eltrombopag στο πλάσμα είναι περίπου 21-32 ώρες.

## Αλληλεπιδράσεις φαρμακοκινητικής

Με βάση μια μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένο eltrombopag, η γλυκουρονιδίωση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στον μεταβολισμό του eltrombopag. Μικροσωμακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τις UGT1A1 και UGT1A3 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την γλυκουρονιδίωση του eltrombopag. Το eltrombopag ήταν αναστολέας αρκετών ενζύμων UGT *in vitro*. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβανομένης γλυκουρονιδίωσης δεν προβλέπονται λόγω περιορισμένης συμβολής μεμονωμένων ενζύμων UGT στη γλυκουρονιδίωση του eltrombopag.

Περίπου το 21 % μιας δόσης του eltrombopag θα μπορούσε να υποβληθεί σε οξειδωτικό μεταβολισμό. Μικροσωμακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τα CYP1A2 και CYP2C8 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την οξείδωση του eltrombopag. Το eltrombopag δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP με βάση *in vitro* και *in vivo* στοιχεία (βλέπε παράγραφο 4.5).

*In vitro* μελέτες καταδεικνύουν ότι το eltrombopag αποτελεί αναστολέα του μεταφορέα OATP1B1 και αναστολέα του μεταφορέα BCRP και το eltrombopag αύξησε την έκθεση του υποστρώματος OATP1B1 και BCRP της ροσουβαστατίνης σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλέπε παράγραφο 4.5). Σε κλινικές μελέτες με eltrombopag, συνεστήθη μείωση δόσης στατινών κατά 50%.

Το eltrombopag δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.5).

*In vitro* μελέτες κατέδειξαν ότι το eltrombopag δεν είναι υπόστρωμα για το πολυπεπτιδίο μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP1B1, αλλά είναι αναστολέας αυτού του μεταφορέα ( $IC_{50}$  τιμή του 2,7  $\mu$ M (1,2  $\mu$ g/ml)). *In vitro* μελέτες επίσης κατέδειξαν ότι του eltrombopag είναι υπόστρωμα και αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP) ( $IC_{50}$  τιμή των 2,7  $\mu$ M (1,2  $\mu$ g/ml)).

### Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

#### Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση eltrombopag σε ενήλικους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag ήταν 32% έως 36% χαμηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 60% χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένου eltrombopag (ενεργό) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν το eltrombopag με προσοχή και στενή παρακολούθηση για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης στον ορό και/ή εξέταση ούρων (βλέπε παράγραφο 4.2). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του eltrombopag δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία.

#### Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση eltrombopag σε ενήλικους ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag ήταν 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 80% έως 93% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένου eltrombopag (ενεργό) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες.

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του eltrombopag μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε 28 υγιείς ενήλικες και 714 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας). Από τους 714 ασθενείς, 642 είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 67 είχαν μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 2 είχαν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 111% (95% CI: 45% έως 283%) υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopag στο πλάσμα και οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 183 % (95% CI: 90% έως 459%) υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  eltrombopag στο πλάσμα.

Επομένως το eltrombopag δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh  $\geq 5$ ) εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Για τους ασθενείς με HCV ξεκινήστε το eltrombopag στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φυλή

Η επιρροή της Ασιατικής εθνικότητας (όπως Ιαπωνική, Κινεζική, Ταϊβανέζικη και Κορεατική) στην φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενήλικους (31 Ασιατική) και 88 ασθενείς με ITP (18 από την Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, ασθενείς με ITP από την Ασία παρουσίασαν κατά περίπου 49% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με ασθενείς που δεν ήταν από την Ασία, οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλέπε παράγραφο 4.2).

Η επιρροή της εθνικότητας της Ασίας (όπως Κινέζοι, Ιάπωνες, Ταϊβανέζοι, Κορεάτες και Ταϊλανδέζοι) στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (145 από την Ασία και 69 από την Νότια Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, οι ασθενείς από την Ασία παρουσίασαν περίπου 55% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Φύλο

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενήλικους (14 γυναίκες) και 88 ασθενείς με ITP (57 γυναίκες). Με βάση εκτιμήσεις από την ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού, γυναίκες ασθενείς με ITP παρουσίασαν περίπου 23% υψηλότερη  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με άνδρες ασθενείς χωρίς αναπροσαρμογή για διαφορές στο σωματικό βάρος.

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (260 γυναίκες). Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι γυναίκες ασθενείς με HCV παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη  $AUC_{(0-\tau)}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς.

### Ηλικία

Η επιρροή της ηλικίας στη φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε με χρήση ανάλυσης φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε 28 υγιή άτομα, 673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας με ηλικιακό εύρος από 19 έως 74 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σχετικά με τη χρήση του eltrombopag σε ασθενείς  $\geq 75$  ετών. Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι ηλικιωμένοι ( $\geq 65$  ετών) ασθενείς παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη  $AUC_{0-\infty}$  του eltrombopag στο πλάσμα σε σχέση με νεότερους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)

Η φαρμακοκινητική του eltrombopag αξιολογήθηκε σε 168 παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στους οποίους χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δύο μελέτες, TRA108062/PETIT και TRA115450/PETIT-2. Η φαινόμενη κάθαρση του eltrombopag μετά από του στόματος χορήγηση (CL/F) αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η εκτιμώμενη επίδραση της φυλής και του σωματικού βάρους στη CL/F του eltrombopag από το πλάσμα παρουσίαζε συνέπεια μεταξύ παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών. Παιδιατρικοί ασθενείς με ITP από την Ασία είχαν περίπου 43% υψηλότερες τιμές  $AUC_{(0-\tau)}$  σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κατάγονταν από την Ασία. Θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς με ITP είχαν περίπου 25% υψηλότερες τιμές eltrombopag στο πλάσμα σε σύγκριση με αρρηνες ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι του eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ παρουσιάζονται στον Πίνακα 10

**Πίνακας 10 Μέσες Γεωμετρικές (95% CI) φαρμακοκινητικές παράμετροι eltrombopag πλάσματος σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ (θεραπευτικό σχήμα 50 mg μια φορά την ημέρα)**

Ηλικία	C <sub>max</sub> (μg/ml)	AUC <sub>(0-τ)</sub> (μg.hr/ml)
12 έως 17 ετών (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 έως 11 ετών (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 έως 5 ετών (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες γεωμετρικές (95%CI). AUC<sub>(0-τ)</sub> και C<sub>max</sub> με βάση τις PK post-hoc εκτιμήσεις

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Το eltrombopag δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων στον ποντικό, τον αρουραίο ή το σκύλο λόγω της μοναδικής ειδικεύσεως των υποδοχέων ΤΡΟ. Επομένως, δεδομένα από αυτά τα ζώα δεν προτυποποιούν εξ' ολοκλήρου ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακολογία του eltrombopag στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των μελετών αναπαραγωγής και καρκινογένεσης.

Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία καταρράκτες ανιχνεύθηκαν σε τρωκτικά και οι οποίοι ήταν δόσο- και χρόνο-εξαρτώμενοι. Στις ≥6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και στις 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 6 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Στις ≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, καταρράκτες παρατηρήθηκαν στον ποντικό μετά από 13 εβδομάδες και στον αρουραίο μετά από 39 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Σε μη ανεκτές δόσεις σε νεαρούς αρουραίους πριν τον απογαλακτισμό που χορηγήθηκαν τις Ημέρες 4-32 (περίπου ισοδύναμες με αυτές ανθρώπου ηλικίας 2-ετών κατά το τέλος της περιόδου χορήγησης παρατηρήθηκαν οφθαλμικές θολερότητες (δεν διενεργήθηκε ιστολογική εξέταση) σε κλινική έκθεση 9 φορές την μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς στα 75 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Εντούτοις δεν παρατηρήθηκαν καταρράκτες σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ανεκτές δόσεις στις 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ, με βάση την AUC. Καταρράκτες δεν έχουν παρατηρηθεί στον ενήλικα σκύλο μετά από 52 εβδομάδες χορήγησης της δόσης στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και σε ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC).

Τοξικότητα των νεφρικών σωληναρίων παρατηρήθηκε σε μελέτες διάρκειας μέχρι 14 ημερών στον ποντικό και τον αρουραίο σε εκθέσεις που γενικώς συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα. Σωληναριακή τοξικότητα παρατηρήθηκε ακόμη σε μελέτη καρκινογένεσης από το στόμα διάρκειας 2 ετών σε δόσεις των 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Οι επιδράσεις ήταν λιγότερο σοβαρές στις χαμηλότερες δόσεις και χαρακτηρίζονταν από φάσμα αναγεννητικών μεταβολών. Η έκθεση στη χαμηλότερη δόση ήταν 1,2 ή 0,8 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ΙΤΡ στα 75 mg/ημέρα και 0,6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Νεφρικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στον αρουραίο μετά από 28 εβδομάδες ή στον σκύλο μετά από 52 εβδομάδες σε εκθέσεις 4 και 2 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ και 3 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον

άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε εκθέσεις 2 φορές και ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ηπατοκυτταρικός εκφυλισμός ή/και νέκρωση, που συχνά συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ορού, παρατηρήθηκε στον ποντικό, τον αρουραίο και τον σκύλο σε δόσεις που συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα ή ήταν κακώς ανεκτές. Ηπατικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση της δόσης στον αρουραίο (28 εβδομάδες) και στο σκύλο (52 εβδομάδες) σε 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP και 3 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε 2 φορές ή ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Σε κακώς ανεκτές δόσεις στον αρουραίο και το σκύλο (>10 ή 7 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε >4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC), παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί δικτυοκυττάρων και αναγεννητική ερυθροειδής υπερπλασία μυελού των οστών (μόνο στον αρουραίο) σε βραχυχρόνιες μελέτες. Δεν υπήρξαν επιδράσεις άξιες αναφοράς στη μάζα των ερυθροκυττάρων ή τους αριθμούς των δικτυοκυττάρων μέχρι 28 εβδομάδες στον αρουραίο, 52 εβδομάδες στο σκύλο και 2 έτη στον ποντικό ή τον αρουραίο στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, οι οποίες ήταν 2 έως 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ≤2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ενδοστική υπερόστωση παρατηρήθηκε σε μελέτη τοξικότητας διάρκειας 28-εβδομάδων στον αρουραίο σε μη ανεκτή δόση 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές ή 4 φορές φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν οστικές μεταβολές στον ποντικό ή τον αρουραίο μετά από ισόβια έκθεση (2 έτη) στις 4 φορές ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

#### Καρκινογένεση και μεταλλαξιγένεση

Το eltrombopag δεν ήταν καρκινογόνο στον ποντικό σε δόσεις μέχρι 75 mg/kg/ημέρα ή στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις μέχρι 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Το eltrombopag δεν ήταν μεταλλαξιγόνο ή κλαστογόνο σε βακτηριακή δοκιμασία μεταλλάξεων ή σε δύο *in vivo* δοκιμασίες στον αρουραίο (μικροπυρήνας και μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, 10 φορές ή 8 φορές την κλινική έκθεση σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση τη  $C_{max}$ ). Στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος στον ποντικό, το eltrombopag ήταν οριακά θετικό (<3 φορές αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων). Αυτά τα *in vitro* και *in vivo* ευρήματα δείχνουν ότι το eltrombopag δεν έχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το eltrombopag δεν επηρέασε τη γονακεία γονιμότητα, την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg/ημέρα (2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή εφήβους (ηλικίας 12-17 ετών) ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επίσης, δεν υπήρξε επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη στο κουνέλι σε δόσεις μέχρι 150 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (0,3 έως 0,5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Ωστόσο, σε τοξική δόση για τη μητέρα ίση με 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον

άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) στον αρουραίο, η θεραπεία με eltrombopag συσχετίστηκε με εμβρυϊκή θνησιμότητα (αυξημένη απώλεια πριν και μετά από την εμφύτευση), μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και βάρος κυοφορούσας μητέρας στη μελέτη γυναικείας γονιμότητας και χαμηλή επίπτωση αυχενικών πλευρών και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος στην εμβρυϊκή αναπτυξιακή μελέτη. Το eltrombopag πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο (βλέπε παράγραφο 4.6). Το eltrombopag δεν επηρέασε την ανδρική γονιμότητα στον αρουραίο σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης στον αρουραίο, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, τον τοκετό ή τη γαλουχία θηλαστικών αρουραίων F<sub>0</sub> σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα (10 και 20 mg/kg/ημέρα) και δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αύξηση, την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική λειτουργία του απογόνου (F<sub>1</sub>). Eltrombopag ανιχνεύθηκε στο πλάσμα όλων των νεογνών αρουραίων F<sub>1</sub> για ολόκληρη την περίοδο δειγματοληψίας των 22 ωρών μετά από χορήγηση φαρμακευτικού προϊόντος στις μητέρες F<sub>0</sub>, γεγονός που δείχνει ότι η έκθεση των νεογνών αρουραίων στο eltrombopag πραγματοποιήθηκε πιθανόν μέσω του θηλασμού.

### Φωτοτοξικότητα

*In vitro* μελέτες με eltrombopag δείχνουν ενδεχόμενο κίνδυνο φωτοτοξικότητας. Ωστόσο, σε τρωκτικά δεν υπήρξαν στοιχεία δερματικής φωτοτοξικότητας (10 ή 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) ή οφθαλμικής φωτοτοξικότητας (≥4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επιπλέον μία κλινική φαρμακολογική μελέτη σε 36 άτομα δεν έδειξε αύξηση της φωτοευαισθησίας μετά από χορήγηση eltrombopag 75 mg. Αυτό μετρήθηκε με καθυστερημένο δείκτη φωτοτοξικότητας. Ωστόσο ο δυνητικός κίνδυνος φωτοαλλεργίας δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς δεν έχει διεξαχθεί ειδική προκλινική μελέτη.

### Μελέτες σε νεαρά ζώα

Σε μη ανεκτές δόσεις σε ποντικούς πριν από τον απογαλακτισμό, παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες. Σε ανεκτές δόσεις δεν παρατηρήθηκαν οφθαλμικές αδιαφάνειες (βλ. παραπάνω υποπαράγραφο «Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»). Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης με βάση την AUC, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος καταρράκτη σχετιζόμενου με eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν υπάρχουν ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους που να καταδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας με τη θεραπεία με eltrombopag σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι ενηλίκων ασθενών με ITP.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Μαννιτόλη (E421)  
Σουκραλόζη  
Κόμι ξανθάνης

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται αμέσως αλλά μπορεί να διατηρηθεί για ένα μέγιστο διάστημα 30 λεπτών.

### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Για τις συνθήκες φύλαξης μετά την ανασύσταση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε την παράγραφο 6.3.

### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμοκολλητικά σφραγισμένοι φακελίσκοι από πολυστρωματικό φύλλο. Το πολυστρωματικό υλικό αποτελείται από πολυεστέρα (PET) / προσανατολισμένο πολυαμίδιο (OPA) / φύλλο αλουμινίου 9 μm (AL) / στρώμα θερμοκολλητικής σφράγισης από πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (LDPE). Το υλικό που είναι σε επαφή με το προϊόν είναι το στρώμα θερμοκολλητικής σφράγισης από πολυαιθυλένιο. Οι φακελίσκοι είναι συσκευασμένοι σε ένα kit με μία φιάλη ανάμειξης 40 ml από HDPE, και 30 σύριγγες μιας χρήσης 20 mL για χορήγηση από του στόματος (πολυπροπυλένιο/ελαστικό σιλικόνης) με διαβαθμίσεις ανά 1 mL. Επιπλέον παρέχεται ένα βιδωτό πώμα (οξικό αιθυλένικο βινύλιο / LDPE) με δυνατότητα προσαρμογής στη σύριγγα.

Συσκευασία 30 φακελίσκων.

### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

#### Οδηγίες χρήσης

Αποφύγετε την άμεση επαφή με το φάρμακο. Πλύντε αμέσως κάθε περιοχή που έχει εκτεθεί με σαπούνι και νερό.

*Παρασκευή και χορήγηση της κόνεος για πόσιμο διάλυμα:*

- Χορηγήστε το πόσιμο εναιώρημα αμέσως μετά την παρασκευή του. Απορρίψτε το εναιώρημα αν δεν έχει χορηγηθεί εντός 30 λεπτών μετά την παρασκευή του.
- Παρασκευάστε το εναιώρημα μόνο με νερό.
- Προσθέστε 20 ml νερού και τα περιεχόμενα του προκαθορισμένου αριθμού των φακελίσκων (ανάλογα με τη συνιστώμενη δόση) στην παρεχόμενη φιάλη ανάμειξης και αναμειξτε απαλά.
- Χορηγήστε όλο το περιεχόμενο της φιάλης στον ασθενή με τη χρήση μιας από τις συνοδευτικές σύριγγες για χορήγηση από του στόματος.
- ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ: Επειδή λίγο φάρμακο θα παραμείνει στη φιάλη ανάμειξης ολοκληρώστε τα παρακάτω βήματα.
- Προσθέστε 10 ml νερού στη φιάλη ανάμειξης και ανακατέψτε απαλά.
- Χορηγήστε όλο το περιεχόμενο της φιάλης στον ασθενή με τη χρήση της ίδιας συνοδευτικής σύριγγας για χορήγηση από του στόματος.

*Καθαρισμός του εξοπλισμού ανάμειξης:*

- Πετάξτε την χρησιμοποιημένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος.
- Ξεβγάλετε τη φιάλη ανάμειξης και το καπάκι κάτω από τρεχούμενο νερό. (Η φιάλη ανάμειξης μπορεί να λεκιαστεί από το φάρμακο. Αυτό είναι φυσιολογικό.)
- Αφήστε όλο τον εξοπλισμό να στεγνώσει στον αέρα.
- Πλύνετε τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

Μην ξαναχρησιμοποιήσετε την σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Μια καινούρια σύριγγα μιας χρήσης για από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της κάθε δόσης Revolade για πόσιμο εναιώρημα.

Για περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με την προετοιμασία και τη χορήγηση της αναστολής, βλέπε Οδηγίες χρήσης στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/013

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 11 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Ιανουαρίου 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ), ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg and 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία:

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès (Βαρκελώνη)  
Ισπανία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

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

Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα:

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Γερμανία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Η ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθη επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

#### **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ των 28) ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 12,5 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/010 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/011 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/012 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 12,5 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) – χωρίς blue box– επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 12,5 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 12,5 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στοιχείο πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/012

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 12,5 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Blister**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 25 mg – 14, 28, 84 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ των 28) ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/001 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/002 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/003 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 25 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) – χωρίς blue box– επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 25 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στοιχείο πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/003

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 25 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Blister**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 50 mg – 14, 28, 84 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ των 28) ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 50 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/004 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/005 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/006 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) – χωρίς blue box– επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 50 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 50 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στοιχείο πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 50 mg

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Blister**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 75 mg – 14, 28, 84 (3 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ των 28) ΔΙΣΚΙΑ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 75 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Πολυσυσκευασία που περιέχει 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/007 (14 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/008 (28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία)  
EU/1/10/612/009 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (3 συσκευασίες των 28)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 75 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Πολυσυσκευασίες των 84 (3 συσκευασίες με 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) – χωρίς blue box– επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 75 mg

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 75 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Στοιχείο πολυσυσκευασίας δεν μπορεί να πωληθεί ξεχωριστά.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση. Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/009

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 75 mg



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ ΒΛΙΣΤΕΡ Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**Blister**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

eltrombopag

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ ΤΩΝ 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα  
eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 φακελίσκοι και 1 φιάλη ανάμιξης + 30 σύριγγες μιας χρήσης για χορήγηση από στόματος

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP  
Να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών από την ανασύσταση.

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/013 (30 φακελίσκοι με κόνη για πόσιμο εναιώρημα)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 25 mg φακελίσκοι

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:  
SN:  
NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΟΝ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΧΑΡΤΙΝΟ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Κουτί των 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα – χωρίς blue box– 30 φακελίσκοι

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

eltrombopag

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φακελίσκος περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 φακελίσκοι.

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χρήση.  
Χρήση από του στόματος.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

Να χρησιμοποιείται εντός 30 λεπτών από την ανασύσταση

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/612/013

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

revolade 25 mg φακελίσκοι

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

eltrombopag

Από στόματος χρήση

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Novartis Europharm Limited

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

**Revolade 12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Revolade 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Revolade 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

**Revolade 75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

eltrombopag

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Revolade και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revolade
3. Πώς να πάρετε το Revolade
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Revolade
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Revolade και ποια είναι η χρήση του**

Το Revolade περιέχει eltrombopag το οποίο ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται *αγωνιστές υποδοχέων της θρομβοποιητίνης*. Χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια είναι αιμοσφαίρια που βοηθάνε στη μείωση ή την πρόληψη αιμορραγίας.

- Το Revolade χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας αιμορραγικής διαταραχής που ονομάζεται *αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία (ITP)*, σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλα φάρμακα (κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες) τα οποία δεν ήταν αποτελεσματικά.

Η ITP προκαλείται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*). Άτομα με ITP διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρατηρούν ασθενείς με ITP περιλαμβάνουν πετέχειες (επίπεδες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα μεγέθους ακίδας καρφίτσας), μώλωπες, ρινορραγίες, ούλα που αιμορραγούν και να μην μπορούν να ελέγξουν την αιμορραγία εάν κοπούν ή τραυματιστούν.

- Το Revolade μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*) σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C (HCV), αν έχουν προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη. Πολλά άτομα με άτομα με ηπατίτιδα C μπορεί να έχουν χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων, όχι μόνο ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και λόγω ορισμένων αντι-ιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της. Η λήψη του Revolade μπορεί να σας διευκολύνει να ολοκληρώσετε έναν πλήρη κύκλο λήψης αντιικού φαρμάκου (πεγκυντερφερόνη και ριμπαβιρίνη).



- Το Revolade μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χαμηλό αριθμό κυτταρών αίματος ο οποίος οφείλεται σε σοβαρή απλάστική αναιμία (SAA). Η SAA είναι μία νόσος κατά την οποία ο μυελός των οστών έχει βλάβη και προκαλεί ανεπάρκεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) και των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revolade

### Μην πάρετε το Revolade

- σε περίπτωση αλλεργίας στο eltrombopag ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 με τίτλο «**Τι περιέχει το Revolade**»).
- ➔ Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Revolade:

- εάν έχετε **ηπατικά προβλήματα**. Οι άνθρωποι που έχουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, καθώς και προχωρημένη χρόνια (μακροχρόνια) ηπατική νόσο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ηπατικών βλαβών και των θρόμβων στο αίμα. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη από τη λήψη Revolade αντισταθμίζουν τους κινδύνους, θα παρακολουθείτε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν διατρέχετε **κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος** στις φλέβες ή τις αρτηρίες σας, ή εάν γνωρίζετε ότι η εμφάνιση θρόμβων αίματος είναι συχνή στην οικογένειά σας, Μπορεί να διατρέχετε **μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος**:
  - καθώς μεγαλώνετε
  - εάν έπρεπε να παραμείνετε κλινήρης για μεγάλο διάστημα
  - εάν έχετε καρκίνο
  - εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
  - εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε υποστεί σωματική βλάβη
  - εάν είστε υπέρβαρος (παχύσαρκος)
  - εάν είστε καπνιστής
  - εάν έχετε προχωρημένη χρόνια ηπατοπάθεια
  - ➔ Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς **ενημερώστε το γιατρό σας** πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν πρέπει να πάρετε το Revolade, εκτός εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος.
- εάν έχετε **καταρράκτες** (ο φακός του οφθαλμού θολώνει)
- εάν έχετε άλλη **αιματολογική πάθηση**, όπως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS). Ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις προτού ξεκινήσετε το Revolade προκειμένου να ελέγξει ότι δεν πάσχετε από αυτή την αιματολογική πάθηση. Εάν έχετε MDS και πάρετε Revolade, το MDS μπορεί να επιδεινωθεί.
  - ➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.

### Οφθαλμολογικοί έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει έλεγχο για καταρράκτες. Αν δεν υποβάλλεστε σε συνήθεις οφθαλμολογικούς ελέγχους ο γιατρός σας θα κανονίσει τακτικές εξετάσεις. Μπορεί επίσης να ελεγχθείτε για την εμφάνιση τυχόν αιμορραγίας μέσα ή γύρω από τον αμφιβληστροειδή σας (τη στιβάδα φωτοευαίσθητων κυττάρων στο πίσω μέρος του οφθαλμού).

### **Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις**

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Revolade, ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικούς ελέγχους, ώστε να ελέγξει τα αιμοσφαίρια σας συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι έλεγχοι θα επαναλαμβάνονται κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε.

### **Αιματολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας**

Το Revolade μπορεί να προκαλέσει αποτελέσματα εξετάσεων αίματος τα οποία μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης — μια αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων, ιδιαίτερος της χολερυθρίνης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης / της ασπαρτικής τρανσαμινάσης. Εάν παίρνετε θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Revolade για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω ηπατίτιδας C, ορισμένα ηπατικά προβλήματα ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικούς ελέγχους για να ελεγχθεί η ηπατική σας λειτουργία πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Revolade και κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε. Μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη Revolade εάν αυξηθεί πάρα πολύ η ποσότητα αυτών των ουσιών ή εάν παρουσιάσετε άλλα σημεία ηπατικής βλάβης.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Ηπατικά προβλήματα» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης**

### **Αιματολογικές εξετάσεις για τον αριθμό των αιμοπεταλίων**

Εάν διακόψετε τη λήψη του Revolade είναι πιθανόν ο αριθμός αιμοπεταλίων του αίματός σας να μειωθεί εκ νέου. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα παρακολουθείται και ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας κατάλληλες προφυλάξεις.

Ο πολύ υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος. Ωστόσο θρόμβοι αίματος μπορούν επίσης να σχηματισθούν με φυσιολογικούς ή ακόμα και χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση του Revolade, ώστε να διασφαλίσει ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας δεν καθίσταται πολύ υψηλός.



**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία θρόμβου αίματος:

- πρήξιμο, πόνος ή ευαισθησία στο πόδι
- αιφνίδια δύσπνοια ιδιαίτερα μαζί με οξύ πόνο στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- πόνος στην κοιλιά (στομάχι), διογκωμένη κοιλιά, αίμα στα κόπρανα σας

### **Εξετάσεις για τον έλεγχο του μυελού των οστών σας**

Σε άτομα που έχουν προβλήματα με το μυελό των οστών τους, φάρμακα όπως το Revolade μπορεί να επιδεινώσουν το πρόβλημα. Σημεία μεταβολών του μυελού των οστών μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή παθολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις του αίματός σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διεξάγει εξετάσεις για τον άμεσο έλεγχο του μυελού των οστών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Revolade.

### **Έλεγχοι για αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα**

Εάν λαμβάνετε αντι-ικές θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Revolade θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία αιμορραγίας του στο στομάχι ή το έντερο σας μετά από τη διακοπή λήψης του Revolade.

### **Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας**

Ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την παρακολούθηση της καρδιάς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Revolade και να διεξάγει ηλεκτροκαρδιογράφημα.

### **Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)**

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Revolade σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται χρήση του revolade σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Revolade δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους που έχουν ΙΤΡ. Επίσης δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που οφείλεται σε ηπατίτιδα C ή σοβαρή απλαστική αναιμία.

### **Άλλα φάρμακα και Revolade**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και βιταμίνες.

**Ορισμένα καθημερινά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Revolade** – συμπεριλαμβάνονται συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και μεταλλικά στοιχεία. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιόξινα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **δυσπεψίας, της καούρας ή των γαστρικών ελκών** (βλέπε επίσης «**Πότε να το πάρετε**» στην παράγραφο 3)
  - φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη **μείωση της χοληστερόλης**
  - ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **λοιμώξεως από τον HIV**, όπως η λοπιναβίρη και/ή η ριτοναβίρη
  - Κυκλοσπορίνη που χρησιμοποιείται σε **μεταμοσχεύσεις και αυτοάνοσα νοσήματα**
  - μεταλλικά στοιχεία, όπως σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος που μπορεί να συναντώνται σε **βιταμίνες και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων** (βλέπε επίσης «**Πότε να το πάρετε**» στην παράγραφο 3)
  - φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη και η τοποτεκάνη για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**
- ➔ **Μιλήστε με το γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Ορισμένα από αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται με Revolade ή να χρειάζεται προσαρμογή η δόση ή μπορεί να χρειαστεί να αλλάξετε το χρόνο λήψης τους. Ο γιατρός σας θα επανεξετάσει τα φάρμακα που παίρνετε και θα προτείνει κατάλληλες υποκαταστάσεις εάν χρειάζεται.

Εάν παίρνετε ακόμη φάρμακα για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Εάν παίρνετε **κορτικοστεροειδή, δαναζόλη** ή/και **αζαθειοπρίνη**, μπορεί να χρειαστεί να πάρετε χαμηλότερη δόση ή να διακόψετε τη λήψη τους κατά τη διάρκεια της λήψης του Revolade

### **Το Revolade με τροφή και ποτό**

Μην πάρετε το Revolade με γαλακτοκομικά τρόφιμα ή ποτά, καθώς το ασβέστιο στα γαλακτοκομικά προϊόντα επηρεάζει την απορρόφηση του φαρμάκου. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε «**Πώς να το πάρετε**» στην παράγραφο 3.

### **Κύηση και θηλασμός**

**Μην χρησιμοποιείτε το Revolade εάν είστε έγκυος**, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Η επίδραση του Revolade κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή.

- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος**, νομίζετε ότι μπορεί να είσθε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- **Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** κατά τη λήψη Revolade προς πρόληψη κυήσεων
- **Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Revolade**, ενημερώστε τον γιατρό σας.

**Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε Revolade.** Δεν είναι γνωστό εάν το Revolade περνά στο μητρικό γάλα.

- ➔ **Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε**, ενημερώστε τον γιατρό σας.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Revolade μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη** και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ **Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές** εκτός αν είσαστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

### **3. Πώς να πάρετε το Revolade**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή το πρόγραμμα με βάση το οποίο λαμβάνετε το Revolade εκτός εάν ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας συμβουλέψουν να το κάνετε. Όσο λαμβάνετε το Revolade θα είσαστε υπό την φροντίδα γιατρού με με εξειδικευμένη εμπειρία στην θεραπεία της πάθησης σας.

#### **Τι δόση πρέπει να πάρετε**

##### **Για ITP**

**Ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 6 έως 17 ετών) - η συνήθης αρχική δόση για ITP είναι ένα δισκίο Revolade των 50 mg** την ημέρα. Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) μπορεί να χρειαστεί να ξεκινήσετε με τη **χαμηλότερη δόση των 25 mg**.

**Παιδιά (ηλικίας 1 έως 5 ετών) – η συνήθης αρχική δόση για την ITP είναι ένα δισκίο Revolade των 25 mg** την ημέρα.

##### **Για ηπατίτιδα C**

**Ενήλικες - η συνήθης αρχική δόση για ηπατίτιδα C είναι ένα δισκίο Revolade των 25 mg** την ημέρα. Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) θα ξεκινήσετε με την **ίδια δόση των 25 mg**.

##### **Για SAA**

**Ενήλικες - η συνήθης αρχική δόση για SAA είναι ένα δισκίο Revolade των 50 mg** την ημέρα. Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) θα ξεκινήσετε με **χαμηλότερη δόση των 25 mg**.

Μπορεί να χρειαστούν 1 έως 2 εβδομάδες για να δράσει το Revolade. Με βάση την ανταπόκριση σας στο Revolade, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την αλλαγή της ημερήσιας δόσης σας.

#### **Πώς να πάρετε τα δισκία**

Καταπιείτε το δισκίο ολόκληρο με λίγο νερό.

## Πότε να το πάρετε

### Σιγουρευτείτε ότι –

- Κατά τις **4 ώρες πριν** τη λήψη του Revolade
- Κατά τις **2 ώρες μετά** τη λήψη του Revolade

**Δεν** καταναλώνετε τίποτα από τα παρακάτω:

- **γαλακτοκομικές τροφές**, όπως τυρί, βούτυρο, γιαούρτι ή παγωτό
- **γάλα ή μιλκσέικ**, ροφήματα που περιέχουν γάλα, γιαούρτι ή κρέμα
- **αντιόξινα**, ένα είδος φαρμάκου για τη δυσπεψία και τις καούρες
- ορισμένα **συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων και βιταμινών**, συμπεριλαμβανομένου του σιδήρου, του ασβεστίου, του μαγνησίου, του αλουμινίου, του σεληνίου και του ψευδαργύρου

Εάν το κάνετε, το φάρμακο δεν θα απορροφάται σωστά στον οργανισμό σας.



Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με κατάλληλα τρόφιμα και ροφήματα, απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Revolade από την κανονική

**Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό.** Εάν είναι δυνατό, δείξτε του τη συσκευασία ή αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Revolade

Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε περισσότερες από μία δόσεις Revolade μέσα σε μία ημέρα.

### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Revolade

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Revolade χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Εάν ο γιατρός σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας, θα ελέγχεται έπειτα ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Βλέπε επίσης «**Αιμορραγία ή μώλωπας μετά από τη διακοπή της θεραπείας**» στην παράγραφο 4.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

##### **Συμπτώματα που απαιτούν προσοχή: επισκεφτείτε ένα γιατρό**

Τα άτομα που λαμβάνουν Revolade είτε για ITP είτε για χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων στο αίμα εξαιτίας ηπατίτιδας C μπορεί να αναπτύξουν σημεία δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Είναι σημαντικό να ενημερώσετε ένα γιατρό εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.**

##### **Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος**

Ορισμένα άτομα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος και φάρμακα όπως το Revolade μπορεί να επιδεινώσουν αυτό το πρόβλημα. Η ξαφνική απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου εξαιτίας ενός θρόμβου του αίματος είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα.



**Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα θρόμβου του αίματος, όπως:**

- **οίδημα, άλγος, θερμότητα, ερυθρότητα**, ή ευαισθησία σε ένα πόδι
- **ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή**, ιδίως όταν συνοδεύεται από οξύ άλγος στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- **κοιλιακό (στομαχικό) άλγος**, διάταση της κοιλίας, αίμα στα κόπρανά σας.

##### **Ηπατικά προβλήματα**

Το Revolade μπορεί να προκαλέσει μεταβολές που εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης. Προβλήματα με το ήπαρ (αυξημένα ένζυμα που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος) είναι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα. Άλλα ηπατικά προβλήματα (διαταραχή της ροής της χολής) είναι όχι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα.

Εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία και συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων:

- **Κιτρίνισμα** του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
  - Ασυνήθιστα **σκουρόχρωμα ούρα**
- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**

##### **Αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από τη διακοπή της θεραπείας**

Μέσα σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του Revolade, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα μειωθεί συνήθως και πάλι σε εκείνον που ήταν πριν ξεκινήσετε το Revolade. Ο χαμηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μωλωπισμού. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αφού διακόψετε τη λήψη Revolade.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρουσιάσετε αιμορραγία ή μώλωπες μετά από τη διακοπή του Revolade.

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν **αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα** μετά από τη διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και του Revolade. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Μαύρα σαν πίσσα κόπρανα (Ο αποχρωματισμός των κοπράνων είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)
  - Αίμα στα κόπρανα σας
  - Εμετό που περιέχει αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους από καφέ
- ➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα

**Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με Revolade σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ:**

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- Κοινό κρυολόγημα
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- διάρροια
- βήχας
- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, και τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος).

#### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- αύξηση ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT))

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- πόνος στους μυς, μυϊκός σπασμός, μυϊκή αδυναμία
- οσφυαλγία
- πόνος στα οστά
- βαριά έμμηνος ρύση
- πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
- οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν μη φυσιολογικές οφθαλμικές εξετάσεις, ξηροφθαλμία, οφθαλμικό πόνο και θολή όραση
- έμετος
- γρίπη
- επιχείλιος έρπης
- πνευμονία
- ερεθισμός και φλεγμονή (οίδημα) των ιγμορείων
- φλεγμονή (οίδημα) και λοίμωξη των αμυγδαλών, λοίμωξη των πνευμόνων, των ιγμορείων, των αμυγδαλών, της μύτης και του λαιμού
- φλεγμονή των ιστών των ούλων
- απώλεια της όρεξης
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος τσιμπήματος ή μούδιάσματος όπως λέγεται κοινά «σαν καρφίτσες και βελόνες»
- αίσθημα ζάλης
- πόνος στο αυτί
- πόνος, οίδημα και ευαισθησία σε ένα από τα πόδια σας (συνήθως στη γάμπα) με ζεστό δέρμα στην προσβεβλημένη περιοχή (σημεία θρόμβου αίματος σε μια φλέβα που βρίσκεται σε βάθος εντοπισμένο οίδημα με αίμα από τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου (αιμάτωμα)
- προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαισθησία στη γλώσσα, αιμορραγία στα ούλα, έλκη στο στόμα
- μύτη που τρέχει
- πονόδοντος
- πόνος στο στομάχι και ευαισθησία
- ηπατικά προβλήματα
- αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν υπερβολικό ιδρώτα, κνησμάδες επαρμένο εξάνθημα, κόκκινα σημεία, αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- αφρώδη ή με φυσαλίδες ούρα (σημεία παρουσίας πρωτεΐνης στα ούρα)
- γενικευμένη αδιαθεσία, υψηλή θερμοκρασία, αίσθημα ζέστης
- πόνος στο στήθος
- προβλήματα με τον ύπνο, κατάθλιψη
- ημικρανία
- μειωμένη όραση

- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- πεπτικά αέρια /αέρια

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
- μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
- μειωμένος αριθμός ηωσινόφιλων
- αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση)
- αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος
- μειωμένα επίπεδα καλίου
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης
- αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης
- αύξηση ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))
- αύξηση χολερυθρίνης (ουσία που παράγει το ήπαρ)
- αυξημένα επίπεδα ορισμένων πρωτεϊνών

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- παρεμπόδιση του εφοδιασμού με αίμα τμήματος της καρδιάς
- αιφνίδια δυσκολία στην αναπνοή, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από οξύ πόνο στο θώρακα και/ή γρήγορη αναπνοή, που θα μπορεί να είναι σημεία θρόμβου αίματος στους πνεύμονες (βλέπε «*Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος*» στην παράγραφο 4 παραπάνω)
- απώλεια της λειτουργίας τμήματος των πνευμόνων που προκαλείται από παρεμπόδιση της πνευμονικής αρτηρίας
- ηπατικά προβλήματα που περιλαμβάνουν κιτρίνισμα των ματιών και του δέρματος (βλέπε «*Ηπατικά προβλήματα*» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Βλάβη του ήπατος που οφείλεται σε φαρμακευτική αγωγή
- γρηγορότερο χτύπημα της καρδιάς, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, μπλε αποχρωματισμός του δέρματος
- διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση QT)
- θρόμβος αίματος
- επώδυνες πρησμένες αρθρώσεις που προκαλούνται από το ουρικό οξύ (ουρική αρθρίτιδα)
- απώλεια ενδιαφέροντος, αλλαγές στη διάθεση
- προβλήματα με την ισορροπία, το λόγο και την νευρική λειτουργία, τρεμούλα
- οφθαλμολογικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής δακρύων, του θολωμένου φακού του ματιού (καταρράκτης) αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
- προβλήματα με τη μύτη, τον φάρυγγα και τα ιγμόρεια, αναπνευστικά προβλήματα κατά τον ύπνο
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος που περιλαμβάνουν: συχνές κενώσεις, τροφική δηλητηρίαση, αίμα στα κόπρανα
- αιμορραγία από το ορθό, αίμα στα κόπρανα, κοιλιακό φούσκωμα, δυσκοιλιότητα
- προβλήματα στο στόμα, που περιλαμβάνουν ξηρό ή επώδυνο στόμα, ευαίσθητη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν
- ηλιακό έγκαυμα
- ερυθρότητα ή οίδημα γύρω από μία πληγή
- αιμορραγία γύρω από καθετήρα (αν υπάρχει) στο δέρμα
- αίσθηση ενός ξένου σώματος
- προβλήματα στα νεφρά περιλαμβανομένων: φλεγμονής των νεφρών, υπερβολικής ούρησης κατά τη νύκτα, νεφρική ανεπάρκεια, λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα
- κρύος ιδρώτας
- λοίμωξη του δέρματος
- αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και εφίδρωση



**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εργαστηριακές εξετάσεις:**

- αλλαγές στο σχήμα των ερυθροκυττάρων αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- μειωμένα επίπεδα ασβεστίου
- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία) που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία)
- αυξημένος αριθμός μυελοκυττάρων
- αυξημένα ουδετερόφιλα
- αυξημένη ουρία αίματος
- αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα συνολικής πρωτεΐνης
- μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
- μειωμένο pH αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Revolade σε παιδιά (ηλικίας 1 έως 17 ετών ) με ITP:**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** παιδιά:

- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, τον λαιμό και τους ανώτερους αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- διάρροια
- κοιλιακός πόνος
- βήχας
- υψηλή θερμοκρασία
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** παιδιά:

- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πονόδοντος
- πόνος στην μύτη και το λαιμό
- φαγούρα, ρινική καταρροή ή βουλωμένη μύτη
- πονόλαιμος, μύτη που τρέχει, ρινική συμφόρηση και φτέρνισμα
- προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαίσθητη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν έλκη στο στόμα

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Revolade σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη σε ασθενείς με HCV:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- κεφαλαλγία
- μειωμένη όρεξη
- βήχας
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διάρροια
- πόνος στους μύες, μυϊκή αδυναμία
- φαγούρα
- έλλειψη ενέργειας
- υψηλή θερμοκρασία
- ασυνήθιστη τριχόπτωση

- αίσθημα αδυναμίας
- νόσος που μοιάζει με γρίπη
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών
- ρίγη

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία).

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- ουρολοίμωξη
- φλεγμονή των ρινικών οδών, του φάρυγγα και του στόματος, γριπώδη συμπτώματα, ξηρό στόμα, στόμα με άφθες ή φλεγμονώδες, πονόδοντος
- απώλεια σωματικού βάρους
- διαταραχές ύπνου, μη φυσιολογική υπνηλία, σύγχυση, κατάθλιψη, άγχος
- ζάλη, προβλήματα προσοχής και μνήμης, αλλαγές διάθεσης
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών
- πυρετός πονοκέφαλος
- οφθαλμολογικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: θαμπός φακός στον οφθαλμό (καταρράκτης), ξηροφθαλμία, μικρές κίτρινες εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή, κιτρίνισμα του λευκού μέρους των οφθαλμών
- αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αίσθημα παλμών), δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας με πτύελα μύτη που τρέχει, γρίπη, επιχείλιος έρπης, πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων: αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, πρήξιμο στο στομάχι, διαταραχές της γεύσης, φλεγμονή στο στομάχι, αιμορροΐδες, ερεθισμός του εντέρου
- πονόλαιμος
- ηπατικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: θρόμβος αίματος, όγκος στο ήπαρ (βλέπε «**Ηπατικά προβλήματα**» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- δερματικές μεταβολές, περιλαμβανομένων: εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, ερυθρότητα του δέρματος, φαγούρα, υπερβολική εφίδρωση, μη φυσιολογικά δερματικά εξογκώματα
- πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, πόνος στα οστά, πόνος στα χέρια ή τα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- ευερεθιστότητα, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πόνος στο θώρακα και δυσφορία
- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, το λαιμό και τους άνω αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού)
- Κατάθλιψη άγχος, διαταραχές του ύπνου, νευρικότητα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- αυξημένο σάκχαρο (γλυκόζη) αίματος
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα
- αυξημένη χολερυθρίνη (μία ουσία που παράγεται στο ήπαρ)
- μεταβολές στα ένζυμα που ελέγχουν την πήξη του αίματος

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- πόνος κατά την ούρηση
- διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QT)
- γαστρεντερίτιδα
- μεταβολές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και εφίδρωση
- κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος)
- πρησμένα αιμοφόρα αγγεία και αιμορραγία στον οισοφάγο
- εξάνθημα, μώλωπες στο σημείο της ένεσης
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)
- σύγχυση, ανησυχία
- ηπατική βλάβη λόγω φαρμακευτικής αγωγής

### **Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με τη θεραπεία με Revolade σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA):**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα.

- βήχας
- πονοκέφαλος
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- πόνος στη μύτη και το λαιμό
- διάρροια
- ναυτία
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος στα άκρα (χέρια, πόδια, τα χέρια και τα πόδια)
- ζάλη
- αίσθημα κούρασης (κόπωση)
- πυρετός
- κνησμός στα μάτια
- φλύκταινες στο στόμα
- πόνος στην κοιλιά
- μυικοί σπασμοί

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

- εργαστηριακές εξετάσεις που μπορεί να δείξουν μη φυσιολογικές αλλαγές στα κύτταρα του μυελού των οστών σας.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.

- άγχος
- κατάθλιψη
- αίσθημα κρύου
- αίσθημα αδιαθεσίας
- οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν: θαμπή όραση, θόλωση του φακού του ματιού (καταρράκτης), στίγματα ή οι εναποθέσεις στο μάτι (εξιδρώματα του υαλοειδούς), ξηροφθαλμία, φαγούρα στο μάτι, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος
- αιμορραγία από τη μύτη
- αιμορραγία των ούλων

- προβλήματα του πεπτικού συστήματος όπως: αδιαθεσία (έμετος), αλλαγή στην όρεξη (αυξημένη ή μειωμένη) πόνος στο στομάχι / δυσφορία, πρήξιμο στο στομάχι, αέρια, αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων
- λιποθυμία
- δερματικά προβλήματα όπως: Μικρά κόκκινα ή μοβ σημεία που προκαλούνται από αιμορραγία μέσα στο δέρμα (πετέχειες) εξάνθημα, κνησμός, δερματική αλλοίωση
- πόνος στην πλάτη
- μυϊκός πόνος
- πόνος στα οστά
- αδυναμία (εξασθένηση)
- οίδημα των κάτω άκρων, λόγω της συσσώρευσης υγρών
- μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων
- διακοπή της παροχής αίματος προς τον σπλήνα (εμφρακτο σπληνός)
- μύτη που τρέχει

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

- αύξηση σε ένζυμα οφειλόμενη σε βλάβη των μυών (φωσφοκινάση κρεατίνης)
- συσσώρευση σιδήρου στο σώμα (υπερφόρτωση σιδήρου)
- μείωση των επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμία)
- αυξημένη χολερυθρίνη (μια ουσία που παράγεται από το ήπαρ)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))
- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων

#### **Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα**

Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

- Δυσχρωματισμός δέρματος
- Σκουρότερο δέρμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, ευαισθησία γύρω από το ήπαρ

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Revolade**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και στην κυψέλη.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Revolade**

Η δραστική ουσία στο Revolade είναι το eltrombopag.

#### **12,5 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 12,5 mg eltrombopag.

#### **25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag.

#### **50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 50 mg eltrombopag.

#### **75 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία**

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει eltrombopag olamine ισοδύναμο με 75 mg eltrombopag.

Τα άλλα συστατικά είναι: υπρομελλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη 400, στεατικό μαγνήσιο, μαννιτόλη (E421), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, ποβιδόνη, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, διοξείδιο του τιτανίου (E171).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 12,5 mg και 25 mg περιέχουν επίσης πολυσορβικό 80 (E433).

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 50 mg περιέχουν επίσης οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 70 mg περιέχουν επίσης οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172), σιδήρου οξείδιο μαύρο (E172)

### **Εμφάνιση του Revolade και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 12,5 mg είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά με τυπωμένα τα αρχικά «GS MZ1» και το «12,5» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 25 mg είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, λευκά με τυπωμένα τα αρχικά «GS NX3» και το «25» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 50 mg είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, καφέ με τυπωμένα τα αρχικά «GS UFU» και το «50» στη μια πλευρά.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Revolade 75 mg είναι στρογγυλά, αμφίκυρτα, ροζ με τυπωμένα τα αρχικά «GS FFS» και το «75» στη μια πλευρά.

Παρέχονται σε κυψέλες αλουμινίου σε κουτί που περιέχουν 14 ή 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία και πολυσυσκευασίες που περιέχουν 84 (3 συσκευασίες των 28) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία).

Μπορεί να μην διατίθενται όλες οι συσκευασίες στη χώρα σας.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

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

**Παρασκευαστής**

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès (Βαρκελώνη)  
Ισπανία

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

**Glaxo Wellcome S.A.**

Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Ισπανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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

**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 26 37 82 555

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**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

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

eltrombopag

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Revolade και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revolade
3. Πώς να πάρετε το Revolade
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
6. Πώς να φυλάσσετε το Revolade
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες  
Οδηγίες χρήσης

#### **1. Τι είναι το Revolade και ποια είναι η χρήση του**

Το Revolade περιέχει eltrombopag το οποίο ανήκει σε μια κατηγορία φαρμάκων που ονομάζονται αγωνιστές υποδοχέων της θρομβοποιητίνης. Χρησιμοποιείται για να βοηθήσει στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα σας. Τα αιμοπετάλια είναι αιμοσφαίρια που βοηθάνε στη μείωση ή την πρόληψη αιμορραγίας.

- Το Revolade χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας αιμορραγικής διαταραχής που ονομάζεται *αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία* (ITP), σε ασθενείς ηλικίας 1 έτους και άνω οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με άλλα φάρμακα (κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες) τα οποία δεν ήταν αποτελεσματικά.

Η ITP προκαλείται από χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*). Άτομα με ITP διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας. Τα συμπτώματα που μπορεί να παρατηρούν ασθενείς με ITP περιλαμβάνουν πετέχειες (επίπεδες ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα μεγέθους ακίδας καρφίτσας), μώλωπες, ρινορραγίες, ούλα που αιμορραγούν και να μην μπορούν να ελέγξουν την αιμορραγία εάν κοπούν ή τραυματιστούν.

- Το Revolade μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων (*θρομβοπενία*) σε ενήλικες ασθενείς με λοιμώξεις από τον ιό της χρόνιας ηπατίτιδας C (HCV), αν έχουν προβλήματα με ανεπιθύμητες ενέργειες ενώ λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη. Πολλά άτομα με άτομα με ηπατίτιδα C μπορεί να έχουν χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων, όχι μόνο ως αποτέλεσμα της νόσου αλλά και λόγω ορισμένων αντι-ιικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπισή της. Η λήψη του Revolade μπορεί να σας διευκολύνει να ολοκληρώσετε έναν πλήρη κύκλο λήψης αντιικού φαρμάκου (πεγκυντερφερόνη και ριμπαβιρίνη).



- Το Revolade μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με χαμηλό αριθμό κυτταρών αίματος ο οποίος οφείλεται σε σοβαρή απλάστική αναιμία (SAA). Η SAA είναι μία νόσος κατά την οποία ο μυελός των οστών έχει βλάβη και προκαλεί ανεπάρκεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία), των λευκών αιμοσφαιρίων (λευκοπενία) και των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία).

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Revolade

### Μην πάρετε το Revolade

- σε περίπτωση **αλλεργίας** στο eltrombopag ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6 με τίτλο «**Τι περιέχει το Revolade**»).
- ➔ **Συνεννοηθείτε με τον γιατρό σας** εάν νομίζετε ότι αυτό ισχύει για εσάς.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας πριν πάρετε το Revolade:

- εάν έχετε **ηπατικά προβλήματα**. Οι άνθρωποι που έχουν χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, καθώς και προχωρημένη χρόνια (μακροχρόνια) ηπατική νόσο διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή ηπατικών βλαβών και των θρόμβων στο αίμα. Εάν ο γιατρός σας κρίνει ότι τα οφέλη από τη λήψη Revolade αντισταθμίζουν τους κινδύνους, θα παρακολουθείτε στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας.
- εάν διατρέχετε **κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος** στις φλέβες ή τις αρτηρίες σας, ή εάν γνωρίζετε ότι η εμφάνιση θρόμβων αίματος είναι συχνή στην οικογένειά σας, Μπορεί να διατρέχετε **μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος**:
  - καθώς μεγαλώνετε
  - εάν έπρεπε να παραμείνετε κλινήρης για μεγάλο διάστημα
  - εάν έχετε καρκίνο
  - εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι ή ορμονική θεραπεία υποκατάστασης
  - εάν έχετε υποβληθεί πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή έχετε υποστεί σωματική βλάβη
  - εάν είστε υπέρβαρος (παχύσαρκος)
  - εάν είστε καπνιστής
  - εάν έχετε προχωρημένη χρόνια ηπατοπάθεια
  - ➔ Εάν κάποιο από αυτά ισχύει για εσάς **ενημερώστε το γιατρό σας** πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν πρέπει να πάρετε το Revolade, εκτός εάν ο γιατρός σας θεωρήσει ότι τα αναμενόμενα οφέλη αντισταθμίζουν τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος.
- εάν έχετε **καταρράκτες** (ο φακός του οφθαλμού θολώνει)
- εάν έχετε **άλλη αιματολογική πάθηση**, όπως το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS). Ο γιατρός σας θα διενεργήσει εξετάσεις προτού ξεκινήσετε το Revolade προκειμένου να ελέγξει ότι δεν πάσχετε από αυτή την αιματολογική πάθηση. Εάν έχετε MDS και πάρετε Revolade, το MDS μπορεί να επιδεινωθεί.
  - ➔ Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.

### Οφθαλμολογικοί έλεγχοι

Ο γιατρός σας θα σας συστήσει έλεγχο για καταρράκτες. Αν δεν υποβάλλεστε σε συνήθεις οφθαλμολογικούς ελέγχους ο γιατρός σας θα κανονίσει τακτικές εξετάσεις. Μπορεί επίσης να ελεγχθείτε για την εμφάνιση τυχόν αιμορραγίας μέσα ή γύρω από τον αμφιβληστροειδή σας (τη στιβάδα φωτοευαίσθητων κυττάρων στο πίσω μέρος του οφθαλμού).

### Απαιτούνται τακτικές εξετάσεις

Πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Revolade, ο γιατρός σας θα διεξαγάγει αιματολογικούς ελέγχους, ώστε να ελέγξει τα αιμοσφαίρια σας συμπεριλαμβανομένων των αιμοπεταλίων. Αυτοί οι έλεγχοι θα επαναλαμβάνονται κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε.

### **Αιματολογικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας**

Το Revolade μπορεί να προκαλέσει αποτελέσματα εξετάσεων αίματος τα οποία μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης — μια αύξηση ορισμένων ηπατικών ενζύμων, ιδιαιτέρως της χολερυθρίνης, της τρανσαμινάσης της αλανίνης / της ασπαρτικής τρανσαμινάσης. Εάν παίρνετε θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Revolade για την αντιμετώπιση του χαμηλού αριθμού των αιμοπεταλίων λόγω ηπατίτιδας C, ορισμένα ηπατικά προβλήματα ενδέχεται να επιδεινωθούν.

Θα υποβληθείτε σε αιματολογικούς ελέγχους για να ελεγχθεί η ηπατική σας λειτουργία πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Revolade και κατά διαστήματα ενώ το παίρνετε. Μπορεί να χρειαστεί να διακόψετε τη λήψη Revolade εάν αυξηθεί πάρα πολύ η ποσότητα αυτών των ουσιών ή εάν παρουσιάσετε άλλα σημεία ηπατικής βλάβης.

➔ **Διαβάστε τις πληροφορίες «Ηπατικά προβλήματα» στην παράγραφο 4 του παρόντος φύλλου οδηγιών χρήσης**

### **Αιματολογικές εξετάσεις για τον αριθμό των αιμοπεταλίων**

Εάν διακόψετε τη λήψη του Revolade είναι πιθανόν ο αριθμός αιμοπεταλίων του αίματός σας να μειωθεί εκ νέου. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα παρακολουθείται και ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας κατάλληλες προφυλάξεις.

Ο πολύ υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων αίματος. Ωστόσο θρόμβοι αίματος μπορούν επίσης να σχηματισθούν με φυσιολογικούς ή ακόμα και χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Ο γιατρός σας θα προσαρμόσει τη δόση του Revolade, ώστε να διασφαλίσει ότι ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας δεν καθίσταται πολύ υψηλός.



**Ζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια** εάν παρουσιάσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία **θρόμβου αίματος:**

- πρήξιμο, πόνος ή ευαισθησία **στο πόδι**
- **αιφνίδια δύσπνοια** ιδιαίτερα μαζί με οξύ πόνο στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- πόνος στην κοιλιά (στομάχι), διογκωμένη κοιλιά, αίμα στα κόπρανα σας

### **Εξετάσεις για τον έλεγχο του μυελού των οστών σας**

Σε άτομα που έχουν προβλήματα με το μυελό των οστών τους, φάρμακα όπως το Revolade μπορεί να επιδεινώσουν το πρόβλημα. Σημεία μεταβολών του μυελού των οστών μπορεί να εμφανιστούν με τη μορφή παθολογικών αποτελεσμάτων στις εξετάσεις του αίματός σας. Ο γιατρός σας ενδέχεται να διεξάγει εξετάσεις για τον άμεσο έλεγχο του μυελού των οστών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Revolade.

### **Έλεγχοι για αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα**

Εάν λαμβάνετε αντι-ιικές θεραπείες που βασίζονται στην ιντερφερόνη μαζί με το Revolade θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία αιμορραγίας του στο στομάχι ή το έντερο σας μετά από τη διακοπή λήψης του Revolade.

### **Παρακολούθηση καρδιακής λειτουργίας**

Ο γιατρός σας μπορεί να θεωρήσει απαραίτητη την παρακολούθηση της καρδιάς σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Revolade και να διεξάγει ηλεκτροκαρδιογράφημα.

### **Ηλικιωμένοι (65 ετών και άνω)**

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του Revolade σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν γίνεται χρήση του revolade σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Revolade δεν συνιστάται για παιδιά ηλικίας κάτω του 1 έτους που έχουν ITP. Επίσης δεν συνιστάται για άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών με χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων που οφείλεται σε ηπατίτιδα C ή σοβαρή απλαστική αναιμία.

## **Άλλα φάρμακα και Revolade**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται και τα φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή και βιταμίνες.

**Ορισμένα καθημερινά φάρμακα αλληλεπιδρούν με το Revolade** – συμπεριλαμβάνονται συνταγογραφούμενα και μη συνταγογραφούμενα φάρμακα και μεταλλικά στοιχεία. Σε αυτά περιλαμβάνονται:

- αντιόξινα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **δυσπεψίας, της καούρας ή των γαστρικών ελκών** (βλέπε επίσης «**πότε να το πάρετε**» στην παράγραφο 3)
  - φάρμακα που ονομάζονται στατίνες για τη **μείωση της χοληστερόλης**
  - ορισμένα φάρμακα για την αντιμετώπιση της **λοίμωξης από τον HIV**, όπως η λοπιναβίρη και/ή η ριτοναβίρη
  - Κυκλοσπορίνη που χρησιμοποιείται σε **μεταμοσχεύσεις και αυτοάνοσα νοσήματα**
  - μεταλλικά στοιχεία, όπως σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος που μπορεί να συναντώνται σε **βιταμίνες και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων** (βλέπε επίσης «**πότε να το πάρετε**» στην παράγραφο 3)
  - φάρμακα όπως η μεθοτρεξάτη και η τοποτεκάνη για την αντιμετώπιση του **καρκίνου**
- ➔ **Μιλήστε με το γιατρό σας** εάν παίρνετε οποιοδήποτε από αυτά. Ορισμένα από αυτά δεν πρέπει να λαμβάνονται με Revolade ή να χρειάζεται προσαρμογή η δόση ή μπορεί να χρειαστεί να αλλάξετε το χρόνο λήψης τους. Ο γιατρός σας θα επανεξετάσει τα φάρμακα που παίρνετε και θα προτείνει κατάλληλες υποκαταστάσεις εάν χρειάζεται.

Εάν παίρνετε ακόμη φάρμακα για την πρόληψη των θρόμβων του αίματος υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος αιμορραγίας. Ο γιατρός σας θα το συζητήσει μαζί σας.

Εάν παίρνετε **κορτικοστεροειδή, δαναζόλη** ή/και **αζαθειοπρίνη**, μπορεί να χρειαστεί να πάρετε χαμηλότερη δόση ή να διακόψετε τη λήψη τους κατά τη διάρκεια της λήψης του Revolade

## **Το Revolade με τροφή και ποτό**

Μην πάρετε το Revolade με γαλακτοκομικά τρόφιμα ή ποτά, καθώς το ασβέστιο στα γαλακτοκομικά προϊόντα επηρεάζει την απορρόφηση του φαρμάκου. Για περισσότερες πληροφορίες, βλέπε «**Πώς να το πάρετε**» στην παράγραφο 3.

## **Κύηση και θηλασμός**

**Μην χρησιμοποιείτε το Revolade εάν είστε έγκυος**, εκτός και εάν σας το συστήσει συγκεκριμένα ο γιατρός σας. Η επίδραση του Revolade κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν είναι γνωστή.

- **Ενημερώστε το γιατρό σας εάν είστε έγκυος**, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί.
- **Χρησιμοποιείτε αξιόπιστη μέθοδο αντισύλληψης** κατά τη λήψη Revolade προς πρόληψη κυήσεων
- **Εάν μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Revolade**, ενημερώστε τον γιατρό σας.

**Μην θηλάζετε ενώ παίρνετε Revolade.** Δεν είναι γνωστό εάν το Revolade περνά στο μητρικό γάλα.

➔ **Εάν θηλάζετε ή σκοπεύετε να θηλάσετε**, ενημερώστε τον γιατρό σας.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

**Το Revolade μπορεί να σας προκαλέσει ζάλη** και να έχει άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που μειώνουν την εγρήγορση.

➔ **Μην οδηγείτε και μη χειρίζεστε μηχανές** εκτός αν είσαστε σίγουροι ότι δεν έχετε επηρεαστεί.

### 3. Πώς να πάρετε το Revolade

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε το γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην αλλάξετε τη δόση ή το πρόγραμμα με βάση το οποίο λαμβάνετε το Revolade εκτός εάν ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας συμβουλέψουν να το κάνετε. Όσο λαμβάνετε το Revolade θα είσαστε υπό την φροντίδα γιατρού με με εξειδικευμένη εμπειρία στην θεραπεία της πάθησης σας.

#### Τι δόση πρέπει να πάρετε

##### Για ITP

**Ενήλικες και παιδιά (ηλικίας 6 έως 17 ετών) - η συνήθης αρχική δόση για ITP είναι δύο φακελίσκοι Revolade 25 mg την ημέρα.** Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) μπορεί να χρειαστεί να ξεκινήσετε με τη **χαμηλότερη δόση των 25 mg.**

**Παιδιά (ηλικίας 1 έως 5 ετών) – η συνήθης αρχική δόση για την ITP είναι ένας φακελίσκος Revolade των 25 mg την ημέρα.**

##### Για ηπατίτιδα C

**Ενήλικες - η συνήθης αρχική δόση για ηπατίτιδα C είναι ένας φακελίσκος Revolade των 25 mg την ημέρα.** Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) θα ξεκινήσετε με την **ίδια δόση των 25 mg.**

##### Για SAA

**Ενήλικες - η συνήθης αρχική δόση για SAA είναι δύο φακελίσκοι Revolade 25 mg την ημέρα.** Εάν έχετε καταγωγή από την Ασία (Κινέζος, Ιάπωνας, Ταϊβανέζος, Ταϊλανδός ή Κορεάτης) θα ξεκινήσετε με **χαμηλότερη δόση των 25 mg.**

Μπορεί να χρειαστούν 1 έως 2 εβδομάδες για να δράσει το Revolade. Με βάση την ανταπόκριση σας στο Revolade, ο γιατρός σας μπορεί να συστήσει την αλλαγή της ημερήσιας δόσης σας.

#### Πώς να χορηγήσετε μία δόση του φαρμάκου

Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχεται σε φακελίσκους, το περιεχόμενο των οποίων πρέπει να αναμειχθεί πριν μπορέσετε να πάρετε το φάρμακο. Μετά την παράγραφο 6 αυτού του φύλλου οδηγιών υπάρχουν **Οδηγίες Χρήσης** σχετικά με το πώς να αναμείξετε και να χορηγήσετε το φάρμακο. Αν έχετε ερωτήσεις ή δεν κατανοείτε τις Οδηγίες Χρήσης επικοινωνήστε με τον γιατρό, την/τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

**ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ – Χρησιμοποιείτε το φάρμακο αμέσως** αφού αναμείξετε τη σκόνη με νερό. Αν δεν το χρησιμοποιήσετε **μέσα σε 30 λεπτά** από την ανάμειξη θα χρειαστεί να αναμείξετε νέα δόση. Μην ξαναχρησιμοποιήσετε την σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Μια καινούρια σύριγγα μιας χρήσης για από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της κάθε δόσης Revolade για πόσιμο εναιώρημα.

## Πότε να το πάρετε

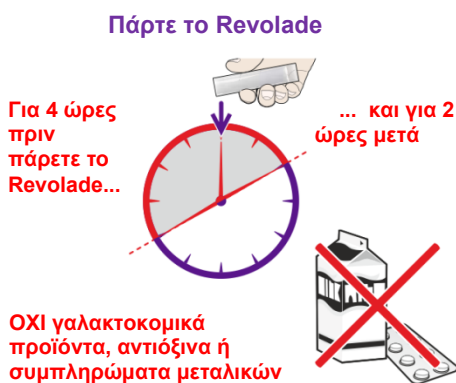
### Σιγουρευτείτε ότι –

- Κατά τις **4 ώρες πριν** τη λήψη του Revolade
- Κατά τις **2 ώρες μετά** τη λήψη του Revolade

### Δεν καταναλώνετε τίποτα από τα παρακάτω:

- **γαλακτοκομικές τροφές**, όπως τυρί, βούτυρο, γιαούρτι ή παγωτό
- **γάλα ή μιλκσέικ**, ροφήματα που περιέχουν γάλα, γιαούρτι ή κρέμα
- **αντιόξινα**, ένα είδος φαρμάκου για τη δυσπεψία και τις καούρες
- ορισμένα **συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων και βιταμινών**, συμπεριλαμβανομένου του σιδήρου, του ασβεστίου, του μαγνησίου, του αλουμινίου, του σεληνίου και του ψευδαργύρου

Εάν το κάνετε, το φάρμακο δεν θα απορροφάται σωστά στον οργανισμό σας.



Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με κατάλληλα τρόφιμα και ροφήματα, απευθυνθείτε στο γιατρό σας.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Revolade από την κανονική

Επικοινωνήστε αμέσως με γιατρό ή φαρμακοποιό. Εάν είναι δυνατό, δείξτε του τη συσκευασία ή αυτές τις οδηγίες χρήσης.

Θα παρακολουθείστε για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα σας χορηγηθεί αμέσως κατάλληλη θεραπεία.

### Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Revolade

Πάρτε την επόμενη δόση τη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε περισσότερες από μία δόσεις Revolade μέσα σε μία ημέρα.

### Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Revolade

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Revolade χωρίς να μιλήσετε με το γιατρό σας. Εάν ο γιατρός σας συστήσει τη διακοπή της θεραπείας, θα ελέγχεται έπειτα ο αριθμός των αιμοπεταλίων σας κάθε εβδομάδα για τέσσερις εβδομάδες. Δείτε επίσης «**Αιμορραγία ή μωλωπας μετά από τη διακοπή της θεραπείας**» στην παράγραφο 4.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

### **Συμπτώματα που απαιτούν προσοχή: επισκεφτείτε ένα γιατρό**

Τα άτομα που λαμβάνουν Revolade είτε για ITP είτε για χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων στο αίμα εξαιτίας ηπατίτιδας C μπορεί να αναπτύξουν σημεία δυνητικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. **Είναι σημαντικό να ενημερώσετε ένα γιατρό εάν εμφανίσετε αυτά τα συμπτώματα.**

### **Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος**

Ορισμένα άτομα μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης θρόμβων του αίματος και φάρμακα όπως το Revolade μπορεί να επιδεινώσουν αυτό το πρόβλημα. Η ξαφνική απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου εξαιτίας ενός θρόμβου του αίματος είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα.



**Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα θρόμβου του αίματος, όπως:**

- **οίδημα, άλγος, θερμότητα, ερυθρότητα**, ή ευαισθησία σε **ένα πόδι**
- **ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή**, ιδίως όταν συνοδεύεται από οξύ άλγος στο θώρακα ή γρήγορη αναπνοή
- **κοιλιακό (στομαχικό) άλγος**, διάταση της κοιλιάς, αίμα στα κόπρανά σας.

### **Ηπατικά προβλήματα**

Το Revolade μπορεί να προκαλέσει μεταβολές που εμφανίζονται στις αιματολογικές εξετάσεις και μπορεί να είναι σημεία ηπατικής βλάβης. Προβλήματα με το ήπαρ (αυξημένα ένζυμα που εμφανίζονται στις εξετάσεις αίματος) είναι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα. Άλλα ηπατικά προβλήματα (διαταραχή της ροής της χολής) είναι όχι συχνά και μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα.

Εάν εμφανίζετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία και συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων:

- **Κιτρίνισμα** του δέρματος ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερος)
  - Ασυνήθιστα **σκουρόχρωμα ούρα**
- ➔ **Ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας**

### **Αιμορραγία ή μωλωπισμός μετά από τη διακοπή της θεραπείας**

Μέσα σε δύο εβδομάδες από τη διακοπή του Revolade, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα μειωθεί συνήθως και πάλι σε εκείνον που ήταν πριν ξεκινήσετε το Revolade. Ο χαμηλότερος αριθμός αιμοπεταλίων μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας ή μωλωπισμού. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τον αριθμό των αιμοπεταλίων σας για τουλάχιστον 4 εβδομάδες αφού διακόψετε τη λήψη Revolade.

➔ **Ενημερώστε τον γιατρό σας** αν παρουσιάσετε αιμορραγία ή μώλωπες μετά από τη διακοπή του Revolade.

Ορισμένα άτομα μπορεί να εμφανίσουν **αιμορραγία στο πεπτικό σύστημα** μετά από τη διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και του Revolade. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν:

- Μαύρα σαν πίσσα κόπρανα (Ο αποχρωματισμός των κοπράνων είναι μία μη συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 100 άτομα)
  - Αίμα στα κόπρανα σας
  - Εμετό που περιέχει αίμα ή υλικό που μοιάζει με κόκκους από καφέ
- ➔ **Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα

**Οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη θεραπεία με Revolade σε ενήλικες ασθενείς με ΙΤΡ:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- Κοινό κρυολόγημα
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)
- διάρροια
- βήχας
- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, και τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος).

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- αύξηση ηπατικών ενζύμων (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT))

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- πόνος στους μυς, μυϊκός σπασμός, μυϊκή αδυναμία
- οσφυαλγία
- πόνος στα οστά
- βαριά έμμηνος ρύση
- πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
- οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν μη φυσιολογικές οφθαλμικές εξετάσεις, ξηροφθαλμία, οφθαλμικό πόνο και θολή όραση
- έμετος
- γρίπη
- επιχείλιος έρπης
- πνευμονία
- ερεθισμός και φλεγμονή (οίδημα) των ιγμορείων
- φλεγμονή (οίδημα) και λοίμωξη των αμυγδαλών, λοίμωξη των πνευμόνων, των ιγμορείων, των αμυγδαλών, της μύτης και του λαιμού
- φλεγμονή των ιστών των ούλων
- απώλεια της όρεξης
- αίσθημα μυρμηγκιάσματος τσιμπήματος ή μούδιάσματος όπως λέγεται κοινά «σαν καρφίτσες και βελόνες»
- αίσθημα ζάλης
- πόνος στο αυτί
- πόνος, οίδημα και ευαισθησία σε ένα από τα πόδια σας (συνήθως στη γάμπα) με ζεστό δέρμα στην προσβεβλημένη περιοχή (σημεία θρόμβου αίματος σε μια φλέβα που βρίσκεται σε βάθος εντοπισμένο οίδημα με αίμα από τη ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου (αιμάτωμα)
- προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαισθησία στη γλώσσα, αιμορραγία στα ούλα, έλκη στο στόμα
- μύτη που τρέχει
- πονόδοντος
- πόνος στο στομάχι και ευαισθησία
- ηπατικά προβλήματα
- αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν υπερβολικό ιδρώτα, κνησμάδες επαρμένο εξάνθημα, κόκκινα σημεία, αλλαγές στην εμφάνιση του δέρματος
- απώλεια μαλλιών
- αφρώδη ή με φυσαλίδες ούρα (σημεία παρουσίας πρωτεΐνης στα ούρα)
- γενικευμένη αδιαθεσία, υψηλή θερμοκρασία, αίσθημα ζέστης
- πόνος στο στήθος
- προβλήματα με τον ύπνο, κατάθλιψη
- ημικρανία

- μειωμένη όραση
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- πεπτικά αέρια /αέρια

#### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία)
- μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
- μειωμένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης
- μειωμένος αριθμός ηωσινόφιλων
- αυξημένος αριθμός λευκοκυττάρων (λευκοκυττάρωση)
- αυξημένα επίπεδα ουρικού οξέος
- μειωμένα επίπεδα καλίου
- αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης
- αυξημένα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης
- αύξηση ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))
- αύξηση χολερυθρίνης (ουσία που παράγει το ήπαρ)
- αυξημένα επίπεδα ορισμένων πρωτεϊνών

#### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- παρεμπόδιση του εφοδιασμού με αίμα τμήματος της καρδιάς
- αιφνίδια δυσκολία στην αναπνοή, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από οξύ πόνο στο θώρακα και/ή γρήγορη αναπνοή, που θα μπορεί να είναι σημεία θρόμβου αίματος στους πνεύμονες (βλέπε «*Υψηλότερος κίνδυνος εμφάνισης θρόμβων του αίματος*» στην παράγραφο 4 παραπάνω)
- απώλεια της λειτουργίας τμήματος των πνευμόνων που προκαλείται από παρεμπόδιση της πνευμονικής αρτηρίας
- ηπατικά προβλήματα που περιλαμβάνουν κιτρίνισμα των ματιών και του δέρματος (βλέπε «*Ηπατικά προβλήματα*» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- Βλάβη του ήπατος που οφείλεται σε φαρμακευτική αγωγή
- γρηγορότερο χτύπημα της καρδιάς, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, μπλε αποχρωματισμός του δέρματος
- διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (επιμήκυνση QT)
- θρόμβος αίματος
- επώδυνες πρησμένες αρθρώσεις που προκαλούνται από το ουρικό οξύ (ουρική αρθρίτιδα)
- απώλεια ενδιαφέροντος, αλλαγές στη διάθεση
- προβλήματα με την ισορροπία, το λόγο και την νευρική λειτουργία, τρεμούλα
- οφθαλμολογικά προβλήματα, περιλαμβανομένης της αυξημένης παραγωγής δακρύων, του θολωμένου φακού του ματιού (καταρράκτης) αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
- προβλήματα με τη μύτη, τον φάρυγγα και τα ιγμόρεια, αναπνευστικά προβλήματα κατά τον ύπνο
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος που περιλαμβάνουν: συχνές κενώσεις, τροφική δηλητηρίαση, αίμα στα κόπρανα
- αιμορραγία από το ορθό, αίμα στα κόπρανα, κοιλιακό φούσκωμα, δυσκοιλιότητα
- προβλήματα στο στόμα, που περιλαμβάνουν ξηρό ή επώδυνο στόμα, ευαίσθητη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν
- ηλιακό έγκαυμα
- ερυθρότητα ή οίδημα γύρω από μία πληγή
- αιμορραγία γύρω από καθετήρα (αν υπάρχει) στο δέρμα
- αίσθηση ενός ξένου σώματος
- προβλήματα στα νεφρά περιλαμβανομένων: φλεγμονής των νεφρών, υπερβολικής ούρησης κατά τη νύκτα, νεφρική ανεπάρκεια, λευκά αιμοσφαίρια στα ούρα
- κρύος ιδρώτας



- λοίμωξη του δέρματος
- αλλαγές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και εφίδρωση

**Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που μπορεί να εντοπιστούν στις εργαστηριακές εξετάσεις:**

- αλλαγές στο σχήμα των ερυθροκυττάρων αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων
- μειωμένα επίπεδα ασβεστίου
- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία) που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθροκυττάρων (αιμολυτική αναιμία)
- αυξημένος αριθμός μυελοκυττάρων
- αυξημένα ουδετερόφιλα
- αυξημένη ουρία αίματος
- αυξημένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα συνολικής πρωτεΐνης
- μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης στο αίμα
- μειωμένο pH αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Revolade σε παιδιά (ηλικίας 1 έως 17 ετών ) με ITP:**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** παιδιά:

- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, τον λαιμό και τους ανώτερους αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- διάρροια
- κοιλιακός πόνος
- βήχας
- υψηλή θερμοκρασία
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία)

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 10** παιδιά:

- δυσκολία στον ύπνο (αϋπνία)
- πονόδοντος
- πόνος στην μύτη και το λαιμό
- φαγούρα, ρινική καταρροή ή βουλωμένη μύτη
- πονόλαιμος, μύτη που τρέχει, ρινική συμφόρηση και φτέρνισμα
- προβλήματα στο στόμα που περιλαμβάνουν ξηροστομία, πόνο στο στόμα, ευαίσθητη γλώσσα, ούλα που αιμορραγούν έλκη στο στόμα

**Οι παρακάτω επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με Revolade σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη και ριπαβιρίνη σε ασθενείς με HCV:**

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **περισσότερα από 1 στα 10** άτομα:

- κεφαλαλγία
- μειωμένη όρεξη
- βήχας
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διάρροια
- πόνος στους μύες, μυϊκή αδυναμία
- φαγούρα
- έλλειψη ενέργειας

- υψηλή θερμοκρασία
- ασυνήθιστη τριχόπτωση
- αίσθημα αδυναμίας
- νόσος που μοιάζει με γρίπη
- πρήξιμο των χεριών ή των ποδιών
- ρίγη

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- μειωμένος αριθμός ερυθροκυττάρων (αναιμία).

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 10** άτομα:

- ουρολοίμωξη
- φλεγμονή των ρινικών οδών, του φάρυγγα και του στόματος, γριπώδη συμπτώματα, ξηρό στόμα, στόμα με άφθες ή φλεγμονώδες, πονόδοντος
- απώλεια σωματικού βάρους
- διαταραχές ύπνου, μη φυσιολογική υπνηλία, σύγχυση, κατάθλιψη, άγχος
- ζάλη, προβλήματα προσοχής και μνήμης, αλλαγές διάθεσης
- μυρμήγκιασμα ή μούδιασμα των χεριών ή των ποδιών
- πυρετός πονοκέφαλος
- οφθαλμολογικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: θαμπός φακός στον οφθαλμό (καταρράκτης), ξηροφθαλμία, μικρές κίτρινες εναποθέσεις στον αμφιβληστροειδή, κιτρίνισμα του λευκού μέρος των οφθαλμών
- αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
- αίσθημα περιστροφής (ίλιγγος)
- γρήγορος ή ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (αίσθημα παλμών), δυσκολία στην αναπνοή
- βήχας με πτύελα μύτη που τρέχει, γρίπη, επιχειλίου έρπης, πονόλαιμος και δυσκολία στην κατάποση
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων: αίσθημα αδιαθεσίας (έμετος), πόνος στο στομάχι, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, πρήξιμο στο στομάχι, διαταραχές της γεύσης, φλεγμονή στο στομάχι, αιμορροΐδες, ερεθισμός του εντέρου
- πονόλαιμος
- ηπατικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων: θρόμβος αίματος, όγκος στο ήπαρ (βλέπε «**Ηπατικά προβλήματα**» παραπάνω στην παράγραφο 4)
- δερματικές μεταβολές, περιλαμβανομένων: εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, ερυθρότητα του δέρματος, φαγούρα, υπερβολική εφίδρωση, μη φυσιολογικά δερματικά εξογκώματα
- πόνος στις αρθρώσεις, οσφυαλγία, πόνος στα οστά, πόνος στα χέρια ή τα πόδια, μυϊκοί σπασμοί
- ευερεθιστότητα, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, πόνος στο θώρακα και δυσφορία
- λοίμωξη στη μύτη, τα ιγμόρεια, το λαιμό και τους άνω αεραγωγούς, κοινό κρυολόγημα (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού)
- Κατάθλιψη άγχος, διαταραχές του ύπνου, νευρικότητα

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εντοπιστούν στις αιματολογικές εξετάσεις:**

- αυξημένο σάκχαρο (γλυκόζη) αίματος
- μειωμένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων
- μειωμένα επίπεδα πρωτεϊνών στο αίμα
- αυξημένη χολερυθρίνη (μία ουσία που παράγεται στο ήπαρ)
- μεταβολές στα ένζυμα που ελέγχουν την πήξη του αίματος

### **Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **μέχρι 1 στα 100** άτομα:

- πόνος κατά την σύρση
- διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (παράταση του διαστήματος QT)
- γαστρεντερίτιδα
- μεταβολές στο δέρμα που περιλαμβάνουν αλλαγές στο χρώμα, ξεφλούδισμα, ερυθρότητα, κνησμό και εφίδρωση
- κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος (ίκτερος)
- πρησμένα αιμοφόρα αγγεία και αιμορραγία στον οισοφάγο
- εξάνθημα, μώλωπες στο σημείο της ένεσης
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία που προκαλείται από υπερβολική καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτική αναιμία)
- σύγχυση, ανησυχία
- ηπατική βλάβη λόγω φαρμακευτικής αγωγής

### **Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με τη θεραπεία με Revolade σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία (SAA):**

Αν αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες γίνουν σοβαρές, παρακαλούμε ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα.

- βήχας
- πονοκέφαλος
- δυσκολία στην αναπνοή (δύσπνοια)
- πόνος στη μύτη και το λαιμό
- διάρροια
- ναυτία
- πόνος στις αρθρώσεις (αρθραλγία)
- πόνος στα άκρα (χέρια, πόδια, τα χέρια και τα πόδια)
- ζάλη
- αίσθημα κόπωσης (κόπωση)
- πυρετός
- κνησμός στα μάτια
- φλύκταινες στο στόμα
- πόνος στην κοιλιά
- μυικοί σπασμοί

### **Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

- εργαστηριακές εξετάσεις που μπορεί να δείξουν μη φυσιολογικές αλλαγές στα κύτταρα του μυελού των οστών σας.

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα.

- άγχος
- κατάθλιψη
- αίσθημα κρύου
- αίσθημα αδιαθεσίας
- οφθαλμικά προβλήματα που περιλαμβάνουν: θαμπή όραση, θόλωση του φακού του ματιού (καταρράκτης), στίγματα ή οι εναποθέσεις στο μάτι (εξιδρώματα του υαλοειδούς), ξηροφθαλμία, φαγούρα στο μάτι, κιτρίνισμα του λευκού των ματιών ή του δέρματος
- αιμορραγία από τη μύτη
- αιμορραγία των ούλων
- προβλήματα του πεπτικού συστήματος όπως: αδιαθεσία (έμετος), αλλαγή στην όρεξη (αυξημένη ή μειωμένη) πόνος στο στομάχι / δυσφορία, πρήξιμο στο στομάχι, αέρια, αλλαγή στο χρώμα των κοπράνων
- λιποθυμία
- δερματικά προβλήματα όπως: Μικρά κόκκινα ή μοβ σημεία που προκαλούνται από αιμορραγία μέσα στο δέρμα (πετέχειες) εξάνθημα, κνησμός, δερματική αλλοίωση
- πόνος στην πλάτη
- μυϊκός πόνος
- πόνος στα οστά
- αδυναμία (εξασθένιση)
- οίδημα των κάτω άκρων, λόγω της συσσώρευσης υγρών
- μη φυσιολογικό χρώμα των ούρων
- διακοπή της παροχής αίματος προς τον σπλήνα (εμφρακτο σπληνός)
- μύτη που τρέχει

### **Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος**

- αύξηση σε ένζυμα οφειλόμενη σε βλάβη των μυών (φωσφοκινάση κρεατίνης)
- συσσώρευση σιδήρου στο σώμα (υπερφόρτωση σιδήρου)
- μείωση των επιπέδων σακχάρου (υπογλυκαιμία)
- αυξημένη χολερυθρίνη (μια ουσία που παράγεται από το ήπαρ)
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST))
- μειωμένα επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες με μη γνωστή συχνότητα**

Η συχνότητα δεν μπορεί να υπολογισθεί από τα διαθέσιμα δεδομένα

- Δυσχρωματισμός δέρματος
- Σκουρότερο δέρμα
- Κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών, ευαισθησία γύρω από το ήπαρ

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## 5. Πώς να φυλάσσετε το Revolade

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί και τον φακελίσκο.

Το φάρμακο αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Μην ανοίγετε τους φακελίσκους από φύλλο αλουμινίου μέχρι να είναι έτοιμοι για χρήση. Μετά την ανάμιξη το Revolade πόσιμο εναιώρημα πρέπει να χορηγείται αμέσως, αλλά μπορεί να διατηρηθεί για όχι περισσότερο από 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Revolade

#### 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

Η δραστική ουσία στο Revolade είναι το eltrombopag. Κάθε φακελίσκος περιέχει σκόνη για ανασύσταση η οποία αποδίδει 32 mg eltrombopag olamine ισοδύναμο με 25 mg eltrombopag ελεύθερο οξύ.

Τα άλλα συστατικά είναι: μαννιτόλη, σουκραλόζη και κόμι ξανθάνης.

### Εμφάνιση του Revolade και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα διατίθεται σε κιτ που περιέχουν 30 φακελίσκους. Κάθε φακελίσκος περιέχει κοκκινωπή-καφέ έως κίτρινη σκόνη. Κάθε συσκευασία περιέχει 30 φακελίσκους, μία επαναχρησιμοποιήσιμη φιάλη ανάμειξης των 40 ml με καπάκι και πόμα, και 30 σύριγγες μιας χρήσης για χορήγηση από του στόματος.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Σλοβενία

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**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 26 37 82 555

**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**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

### Revolade 25 mg κόνις για πόσιμο εναιώρημα

(eltrombopag)

Διαβάστε και ακολουθήστε τις παρακάτω οδηγίες για να ετοιμάσετε μία δόση Revolade και να την χορηγήσετε στο παιδί. Αν έχετε ερωτήσεις ή αν προξενήσετε βλάβη ή χάσετε κάποιο από τα αντικείμενα στο κιτ σας ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού της/του νοσηλευτή ή του φαρμακοποιού σας

#### Πριν ξεκινήσετε

#### Διαβάστε αυτά τα μηνύματα πρώτα

- Η κόνις Revolade πρέπει να αναμειχθεί μόνο με **νερό** σε θερμοκρασία δωματίου.



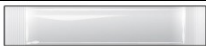
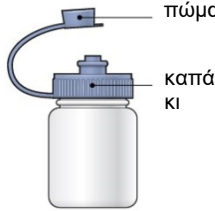
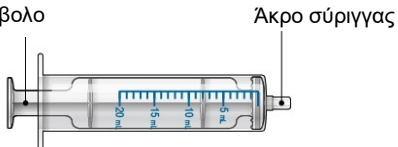
**Χορηγήστε το φάρμακο στο παιδί αμέσως** αφού αναμείξατε την κόνη με νερό. Αν δεν χρησιμοποιήσετε το φάρμακο **εντός 30 λεπτών** από την ανάμειξη θα χρειαστεί να αναμείξετε νέα δόση.

Απορρίψτε το μη χρησιμοποιημένο μείγμα στα οικιακά απορρίμματα. **Μην το ρίξετε στο νεροχύτη.**

- Προσπαθήστε να μην αφήσετε το φάρμακο να έρθει σε επαφή με το δέρμα σας. Αν συμβεί αυτό πλυντε αμέσως την περιοχή με σαπούνι και νερό. Αν παρουσιάσετε δερματικές αντιδράσεις ή έχετε ερωτήσεις επικοινωνήστε με τον γιατρό.
- Αν χυθεί κόνις ή υγρό, καθαρίστε τα με ένα υγρό πανί (βλέπε βήμα 14 των οδηγιών).
- **Φροντίστε ώστε** να μην παίζει το παιδί με τη φιάλη, το καπάκι, το χείλος ή τις σύριγγες – υπάρχει κίνδυνος πνιγμού αν το παιδί τα βάλει στο στόμα του

#### Τι χρειάζεστε





Κάθε κιτ Revolade κόνις για πόσιμο εναιώρημα περιέχει:

30 φακελίσκοι με κόνι	
1 <u>επαναχρησιμοποιήσιμη</u> φιάλη ανάμειξης με καπάκι και πώμα (σημείωση – η φιάλη ανάμειξης μπορεί να λεκιαστεί)	
30 σύριγγες μιας χρήσης <u>για χορήγηση</u> από του στόματος	



Για να προετοιμάσετε και να χορηγήσετε μια δόση Revolade, χρειάζεστε:

- Τον σωστό αριθμό φακελίσκων που έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας (περιέχονται στο κιτ)
- 1 επαναχρησιμοποιήσιμη φιάλη ανάμειξης με καπάκι και πόμα (περιέχεται στο κιτ)
- 1 σύριγγα μιας χρήσης για χορήγηση από του στόματος (περιέχεται στο κιτ)
- 1 καθαρό ποτήρι ή φλιτζάνι γεμάτο με πόσιμο νερό (δεν παρέχεται)
- Ψαλίδι για να κόψετε το φακελίσκο (δεν παρέχεται)

<b>Σιγουρευτείτε ότι η φιάλη το πόμα και το καπάκι είναι στεγνά πριν τα χρησιμοποιήσετε. Για να ετοιμάσετε τη δόση</b>	
<b>1. Βεβαιωθείτε ότι το καπάκι δεν είναι στην φιάλη ανάμειξης.</b> 1. <b>Γεμίστε τη σύριγγα</b> με 20 ml πόσιμου νερού από το ποτήρι ή το φλυτζάνι. Μια καινούρια σύριγγα μιας χρήσης για από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της κάθε δόσης Revolade για πόσιμο εναιώρημα. <ul style="list-style-type: none"><li>• Ξεκινήστε με το έμβολο πιεσμένο εντελώς μέσα στη σύριγγα.</li><li>• Βάλτε όλο το άκρο της σύριγγας μέσα στο νερό.</li><li>• Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο έως το σημάδι της σύριγγας για τα 20 ml.</li></ul>	
<b>3. Αδειάστε το νερό στη άδεια φιάλη ανάμειξης</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Αργά σπρώχνοντας εντελώς το έμβολο μέσα στην σύριγγα.</li></ul>	
<b>4. Πάρτε μόνο τον συνταγογραφημένο αριθμό φακελίσκων από το κιτ.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Δόση 25 mg — 1 φακελίσκος</li><li>• Δόση 50 mg — 2 φακελίσκοι</li><li>• Δόση 75 mg — 3 φακελίσκοι</li></ul>	
<b>5. Προσθέστε την σκόνη από τον συνταγογραφημένο αριθμό φακελίσκων στη φιάλη.</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Χτυπήστε απαλά το πάνω μέρος κάθε φακελίσκου για να βεβαιωθείτε ότι το περιεχόμενο πέφτει στον πάτο</li><li>• Κόψτε το πάνω μέρος κάθε φακελίσκου με ψαλίδι</li><li>• Αδιάστε όλο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου στη φιάλη ανάμειξης</li><li>• Βεβαιωθείτε ότι δεν θα χύσετε τη σκόνη έξω από τη φιάλη ανάμειξης.</li></ul>	
<b>6. Βιδώστε το καπάκι στη φιάλη ανάμειξης.</b> Βεβαιωθείτε ότι το πόμα έχει πιεστεί σφιχτά στο καπάκι και είναι κλεισμένο.	
<b>7. Απαλά και αργά ανακινήστε τη φιάλη ανάμειξης</b> μπροστά και πίσω για 20 δευτερόλεπτα το λιγότερο για να αναμειχτεί το νερό με τη σκόνη. <ul style="list-style-type: none"><li>• Μην αναταράξετε δυνατά τη φιάλη – αυτό θα μπορούσε να σχηματίσει αφρό στο φάρμακο.</li></ul>	

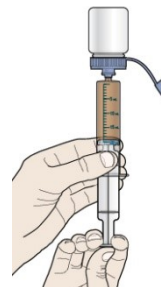
### Για να χορηγήσετε μια δόση σε ένα παιδί

8. **Βεβαιωθείτε** ότι το έμβολο είναι πιεσμένο εντελώς μέσα στη σύριγγα.

- **Αφαιρέστε το πώμα** από το καπάκι της φιάλης ανάμειξης
- **Εισαγάγετε το άκρο της** σύριγγας μέσα στην τρύπα στο καπάκι της φιάλης.

9. **Γεμίστε τη σύριγγα με το φάρμακο.**

- Γυρίστε τη φιάλη ανάμειξης ανάποδα μαζί με τη σύριγγα.
- Τραβήξτε πίσω το έμβολο έως ότου όλο το φάρμακο είναι μέσα στη σύριγγα.
- Το φάρμακο είναι ένα σκούρο καφέ υγρό.
- Αφαιρέστε τη σύριγγα από τη φιάλη.



10. **Χορηγίστε το φάρμακο στο παιδί.** Κάντε το αμέσως αφού αναμείξετε τη δόση.

- Τοποθετείστε το άκρο της σύριγγας στο εσωτερικό του μάγουλου του παιδιού.
- **Πιέστε αργά το έμβολο προς τα κάτω ως το τέλος** ώστε το φάρμακο να πάει στο στόμα του παιδιού.  
Βεβαιωθείτε ότι το παιδί έχει χρόνο για να καταπιεί.



### ΣΗΜΑΝΤΙΚΟ:

Έχετε τώρα χορηγήσει σχεδόν όλο το φάρμακο στο παιδί. Αλλά θα έχει ακόμη απομείνει λίγο στη φιάλη ακόμα και αν δεν μπορείτε να το δείτε.

Τώρα **χρειάζεται να ολοκληρώσετε τα βήματα 11 έως 13** για να βεβαιωθείτε ότι το παιδί θα πάρει όλο το φάρμακο.

11. **Γεμίστε ξανά τη σύριγγα** αυτή τη φορά με 10 ml πόσιμου νερού.

- Αρχίστε με το έμβολο πιεσμένο εντελώς ως κάτω στη σύριγγα.
- Βάλτε όλο το άκρο της σύριγγας μέσα στο νερό
- Τραβήξτε προς τα πίσω το έμβολο έως το σημάδι της σύριγγας για τα 10 ml.



12. **Αδειάστε το νερό μέσα στη φιάλη ανάμειξης.**

- Εισαγάγετε το άκρο της σύριγγας μέσα στην τρύπα του πώματος της φιάλης ανάμειξης.
- Αργά πιέστε το έμβολο εντελώς μέσα στη σύριγγα.
- Πιέστε το πώμα σφιχτά στο καπάκι της φιάλης ανάμειξης.



13. **Επαναλάβετε τα βήματα 7 έως 10** – ανακινήστε απαλά τη φιάλη για να αναμείξετε το υπόλοιπο του φαρμάκου, μετά χορηγήστε όλο το υπόλοιπο υγρό στο παιδί.

**Για να καθαρίσετε**

**14.** Εάν έχετε χύσει σκόνη ή μείγμα φαρμάκου, **καθαρίστε το με ένα υγρό πανί μίας χρήσης.** Μπορείτε να επιλέξετε να φοράτε γάντια μιας χρήσης ώστε να μην λεκιαστεί το δέρμα σας.

- Απορρίψτε το πανί και τα γάντια που χρησιμοποιήθηκαν για το καθάρισμα της διαρροής στα οικιακά απορρίμματα.

**15. Καθαρίστε τον εξοπλισμό ανάμειξης.**

- Πετάξτε την χρησιμοποιημένη σύριγγα για χορήγηση από του στόματος. Μια καινούρια σύριγγα μιας χρήσης για από του στόματος χορήγηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την προετοιμασία της κάθε δόσης Revolade για πόσιμο εναιώρημα.
- **Ξεβγάλετε** τη φιάλη ανάμειξης και το καπάκι κάτω από τρεχούμενο νερό. (Η φιάλη ανάμειξης μπορεί να λεκιαστεί από το φάρμακο. Αυτό είναι φυσιολογικό)
- Αφήστε όλο τον εξοπλισμό **να στεγνώσει** στον αέρα.
- **Πλύνετε τα χέρια σας** με σαπούνι και νερό.

Αφού χρησιμοποιήσετε και τους 30 φακελίσκους στο κιτ **απορρίψτε τη φιάλη.** Αρχίζετε πάντα με ένα νέο κιτ για κάθε 30 φακελίσκους.

**Φυλάξτε το Revolade κόνις για πόσιμο εναιώρημα μαζί με το κιτ χορήγησης, και όλα τα φάρμακα σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.**