

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, mindkét oldalán domború felületű, fehér színű, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán mélynyomású „GS NX3” és „25” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Revolade felnőttkori krónikus immun (idiopathiás) thrombocytopeniás purpura (ITP) kezelésére javallt splenectomizált betegeknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak. A Revolade alkalmazása második választandó kezelésként mérlegelhető olyan felnőtt, nem-splenectomizált betegeknél, akiknél a műtét ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az eltrombopag-kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Az eltrombopag adagolását egyedileg kell meghatározni a beteg vérlemezkeszáma alapján. Az eltrombopag-kezelés célja nem a vérlemezkeszám normalizálása kell, hogy legyen, hanem az, hogy a vérlemezkeszám a vérzés-kockázattal járó szint felett ($>50\,000/\mu\text{l}$) maradjon.

A legtöbb betegnél 1-2 hét szükséges a vérlemezkeszám mérhető emelkedéséhez (lásd 5.1 pont).

Felnőttek

Az eltrombopag javasolt kezdő adagja naponta egyszer 50 mg. Kelet-ázsiai származású betegeknél a kezelést csökkentett adaggal, napi egyszeri 25 mg-mal kell kezdeni (lásd 5.2 pont).

Monitorozás és adagbeállítás

Az eltrombopag-kezelés megkezdése után az adagot úgy kell beállítani, hogy a vérlemezkeszám $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ legyen, ami a vérzés-kockázat csökkentéséhez szükséges érték. A napi adag a 75 mg-ot nem haladhatja meg.

Az eltrombopag-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a hematológiai és májfunkciós értékeket, és az eltrombopag adagolását a vérlemezkeszámnak megfelelően kell módosítani az 1. táblázatban leírtak szerint. Az eltrombopag-kezelés során hetente értékelni kell a teljes vérképet, beleértve a

vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet, a stabil vérlemezkeszám elérésig ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ legalább 4 hétig). Ezt követően havonta kell a teljes vérképet ellenőrizni, beleértve a vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet.

A vérlemezkeszám fenntartásához szükséges legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni, ahogy az klinikailag indokolt.

1. táblázat: Az eltrombopag adagjának módosítása

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ legalább 2 hetes kezelés után	A napi adagot 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 75 mg-ig.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l} - \leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Az eltrombopagnak és/vagy az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereknek azt a legalacsonyabb adagját kell alkalmazni, amellyel fenntartható a vérzés elkerüléséhez vagy csökkentéséhez szükséges vérlemezkeszám.
$> 150\ 000/\mu\text{l} - \leq 250\ 000/\mu\text{l}$	25 mg-mal csökkenteni kell a napi adagot. A dóziscsökkentés, valamint a további dózismódosítások hatásának a megítéléséhez 2 hetet kell várni.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Az eltrombopag adását le kell állítani; a vérlemezkeszámot gyakrabban, hetente kétszer kell monitorozni. Ha a vérlemezkeszám $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, 25 mg-mal alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést.

Az eltrombopag az ITP kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt is adható. Az ITP-re egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagját úgy kell módosítani, ahogy az klinikailag indokolt, hogy elkerülhető legyen a vérlemezkeszám túlzott emelkedése az eltrombopag-kezelés alatt.

Leglább 2 hetet kell várni, hogy megítélhető legyen az adagmódosítás hatása a beteg vérlemezke-válaszára, mielőtt újabb adagmódosítás jöhet szóba.

A standard eltrombopag dózismódosítás – növelés vagy csökkentés – naponta egyszer 25 mg. Azonban néhány betegnél indokolt lehet, hogy különböző napokon különböző erősségű filmtabletták kombinációját kapják.

A kezelés leállítása

Az eltrombopag-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám napi egyszeri 75 mg eltrombopag négy hétig történő alkalmazása után sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez elegendő szintet.

A betegek állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie. A kezelés felfüggesztése után a thrombocytopenia kiújulhat (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Károsodott vesefunkciójú betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg gondos megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az eltrombopag nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.4 pont).

Amennyiben az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen.

A thromboemboliás események (TEE-k) kockázatának fokozódását észlelték azoknál a krónikus májbetegségben szenvedőknél, akiket invazív beavatkozás előkészítése során naponta egyszer 75 mg eltrombopaggal kezeltek két hétig (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekpopuláció

A Revolade nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára, mivel nincs elegendő adat a biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan.

Időskor

65 éves és idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az eltrombopag alkalmazásával kapcsolatban. Az eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban összességében nem tapasztaltak klinikailag jelentős különbséget az eltrombopag biztonságosságát illetően a legalább 65 éves és a fiatalabb betegek között. Más klinikai beszámolók szerint nem volt különbség a válaszadás terén az idősebb és a fiatalabb betegek között, de nem zárható ki egyes idősebb betegek fokozott érzékenysége.

Kelet-ázsiai betegek

Kelet-ázsiai származású betegek (pl. kínaiak, japánok, tajvaniak és koreaiak) esetében mérlegelni kell az eltrombopag-kezelés napi egyszeri 25 mg-os csökkentett adaggal való elkezdését (lásd 5.2 pont). A betegek vérlemezkeszámát folyamatosan ellenőrizni kell, és a további dózismódosítások esetén a vonatkozó standard előírásokat kell követni.

Az alkalmazás módja

A tablettát orálisan kell alkalmazni. Az eltrombopagot legalább négy órával egyéb készítmények, például antacidok, tejtermékek (vagy egyéb, kalciumot tartalmazó élelmiszerek) vagy polivalens kationokat tartalmazó ásványianyag-pótló készítmények (pl. vas, kalcium, magnézium, alumínium, szelén és cink) előtt vagy után kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az eltrombopaggal vagy bármelyik segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Felnőtt és időskorú betegeknél az ITP diagnózisát meg kell erősíteni a thrombocytopeniára utaló egyéb klinikai entitások kizárásával. Meg kell fontolni egy csontvelőaspirációs és biopszia vizsgálat elvégzését a betegség és a kezelés folyamán, különösen 60 évesnél idősebb betegeknél, illetve szisztémás tünetek és rendellenességek észlelése esetén.

Az eltrombopag hatásosságát és biztonságosságát még nem bizonyították más thrombocytopeniás állapotokban, ideértve a kemoterápia okozta thrombocytopeniát és a myelodysplasticus szindrómákat (MDS).

A hepatotoxicitás kockázata

Az eltrombopag májfunkciós zavart okozhat. Az eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban a szérum alanin-aminotranszferáz- (ALT), az aszpartát-aminotranszferáz- (AST) és a bilirubinszint emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Ezek a jelenségek többnyire enyhék (1-2. fokozat) és reverzibilisek voltak, és nem kísérték őket károsodott májműködésre utaló klinikailag jelentős tünetek. A 3 placebo-kontrollos vizsgálatban 1 betegnek a placebo csoportban, és 1 betegnek az eltrombopag csoportban volt 4-es fokozatú májfunkciós zavara.

Ellenőrizni kell a szérum ALT-, AST- és bilirubinszintet az eltrombopag-kezelés megkezdése előtt, majd a dózisbeállítás időszakában 2 hetente, majd a stabil dózis megállapítása után havonta. Az eltérést mutató májfunkciós tesztek 3-5 naponta megismételt vizsgálat alapján kell értékelni. Ha a kóros értékeket megerősítették, a májfunkciós értékeket mindaddig monitorozni kell, ameddig a rendellenesség megszűnik, az értékek stabilizálódnak vagy visszatérnek a kiindulási szintre. Abba kell hagyni az eltrombopag alkalmazását, ha az ALT-szint megemelkedik (a normál érték felső határának 3-szorosára vagy annál magasabbra), és ha az emelkedés:

- progresszív, vagy
- 4 hétig vagy tovább fennáll, vagy
- a direkt bilirubin emelkedésével jár együtt, vagy
- a májkárosodás klinikai tünetei vagy a máj-dekompensáció nyilvánvaló jelei kísérik.

Óvatosan kell eljárni, ha az eltrombopagot májbetegknél alkalmazzák.

Thrombotikus/thromboemboliás szövődmények

ITP-ben szenvedő betegeknel előfordulhatnak thrombotikus/thromboemboliás szövődmények. A normál tartomány feletti vérlemezkeszám elméletileg a thrombotikus/thromboemboliás szövődmények kockázatát jelenti. Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban thromboemboliás eseményeket figyeltek meg alacsony és normális vérlemezkeszám mellett. A thromboembolia ismert rizikófaktoraival, beleértve az öröklötteket, de nem csak azokat (pl. Faktor V Leiden), vagy szerzett rizikófaktorkkal (pl. ATIII hiány, antifosfolipid szindróma) rendelkező betegek, az előrehaladott korú betegek, a tartósan immobilizált betegek, rosszindulatú betegségek, fogamzásgátló vagy hormonpótló kezelés, műtét/trauma, elhízás és dohányzás esetében az eltrombopag alkalmazása során óvatosan kell eljárni. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell, és ha a vérlemezkeszám meghaladja a megcélzott értéket, mérlegelni kell az adag csökkentését vagy az eltrombopag-kezelés leállítását (lásd 4.2 pont). Bármilyen etiológiájú thromboemboliás esemény kockázatának fennállása esetén mérlegelni kell az előny/kockázat arányt.

A thromboemboliás események (TEE-k) kockázatának fokozódását észlelték azoknál a krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel, akiket invazív beavatkozás előkészítése során két hétig napi egyszeri 75 mg eltrombopaggal kezeltek. Ezért az eltrombopag nem adható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve, ha a várható előny nagyobb, mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Vérzés az eltrombopag leállítását után

Az eltrombopag-kezelés befejezése után valószínű a thrombocytopenia kiújulása. Az eltrombopag leállítását követően a vérelemezkeszám a betegek többségénél 2 hét alatt visszatér a kiindulási szintre, ami növeli a vérzés kockázatát, sőt bizonyos esetekben vérzést okozhat. Ez a kockázat fokozódik, ha az eltrombopag-kezelést véralvadástgátlók vagy thrombocytá-aggregációt gátló szerek adása mellett hagyják abba. Az eltrombopag-kezelés leállítása esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő terápiás protokollok szerinti újraindítása. További kezelésként szükséges lehet még az antikoaguláns

és/vagy a thrombocytagátló szerek leállítására, a véralvadásgátlás felfüggesztése vagy a thrombocytapótlás. Az eltrombopag leállítását követően a vérelemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

Retikulin képződés a csontvelőben és a csontvelő fibrózis kockázata

Az eltrombopag fokozhatja a csontvelőben a retikulin rostok képződésének vagy azok progressziójának a kockázatát. Ennek jelentőségét, más thrombopoietin-receptor (TPO-R) agonistákhoz hasonlóan, még nem határozták meg.

Az eltrombopag-kezelés elkezdése előtt a kóros sejt morfológiai eltérések ellenőrzése érdekében figyelmesen meg kell vizsgálni a perifériás véreket. A stabil eltrombopag dózis elérése után havonta el kell végezni a teljes vérkép vizsgálatát, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával. Ha éretlen vagy dysplasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás véreket az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnyecsepp alakú és magot tartalmazó vörösvérsejtek, éretlen fehérvérsejtek), vagy a cytopenia/cytopeniák szempontjából. Ha a betegnél új, vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések, vagy cytopeniák alakulnak ki, le kell állítani az eltrombopag-kezelést, és meg kell fontolni a csontvelő biopsziát csontvelőfestéssel a fibrosis kimutatására.

Rosszindulatú betegségek és a rosszindulatú betegségek progressziója

A TPO-R agonisták növekedési faktorok, melyek a thrombopoietikus progenitor sejtek expansziójához, differenciálódásához és vérelemezke termeléséhez vezetnek. A TPO-R főként a myeloid sejt vonal sejtjeinek felszínén expresszálódik. A TPO-R agonistákkal kapcsolatos elméleti probléma, hogy fokozhatják a fennálló haematopoietikus rosszindulatú betegségek, pl. az MDS progresszióját.

Szürkehályog

Toxikológiai vizsgálatokban az eltrombopag rágszálakon szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Ajánlott a betegek rutinszerű szürkehályog szűrése.

Az eltrombopagra adott terápiás válasz megszűnése

Ha megszűnik a terápiás válasz, vagy nem sikerül a vérelemezkeszámot az eltrombopag-kezeléssel az ajánlott dózistartományban tartani, mielőbb meg kell keresni a kiváltó tényezőket, beleértve a retikulin felszaporodását a csontvelőben.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eltrombopag hatása más gyógyszerekre

HMG CoA reduktáz gátlók

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag nem szubsztrátja az organikus anion-transzporter polipeptidnek, az OATP1B1-nek, de gátlószere annak. *In vitro* vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy az eltrombopag az emlírták rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja és inhibitora. Napi egyszeri 75 mg eltrombopag az OATP1B1 és BCRP szubsztrát rozuvasztatin egyszeri 10 mg adagjával együtt adva 5 napon át 39 egészséges felnőttnek, 103%-kal növelte a plazma rozuvasztatin C_{max} -értékét (90%-os CI: 82%, 126%) és 55%-kal az $AUC_{0-\infty}$ -értékét (90%-os CI: 42%, 69%). Kölcsönhatásokra számítani lehet más HMG-CoA reduktáz gátlókkal is, beleértve a pravasztatint, a szimvasztatint és a lovasztatint, azonban klinikailag jelentős kölcsönhatás nem várható az eltrombopag és az atorvasztatin vagy a fluvasztatin között. Eltrombopaggal egyidejű alkalmazás esetén mérlegelni kell a sztatinok dózisének csökkentését, és gondosan monitorozni kell a mellékhatásokat.

OATP1B1 és BCRP szubsztrátok

Eltrombopag és OATP1B1 (pl. metotrexát), valamint BCRP (pl. topotekán és metotrexát) szubsztrátok együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Citokróm P450 szubsztrátok

Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatokban az eltrombopag (100 µM-ig) *in vitro* nem gátolta az 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, és 4A9/11 CYP450 enzimeket, továbbá paklitaxel és diklofenak teszt szubsztrátumok használata esetén a CYP2C8 és CYP2C9 inhibitora volt. 7 napon át, naponta egyszeri 75 mg eltrombopag, 24 egészséges férfi önkéntesnek adva, nem gátolta és nem is indukálta az 1A2 (koffein), a 2C19 (omeprazol), a 2C9 (flurbiprofen) vagy a 3A4 (midazolam) próbaszubsztrátjainak metabolizmusát emberben. Az eltrombopag és a CYP450 szubsztrátjainak egyidejű alkalmazása esetén nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás.

Egyéb gyógyszerek hatása az eltrombopagra

Polivalens kationok (kelátképzés)

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel. Egyetlen 75 mg-os eltrombopag adag és egy polivalens kationt tartalmazó antacid (1524 mg alumínium-hidroxid és 1425 mg magnézium-karbonát) együttes adásakor 70%-kal csökkent a plazma eltrombopag AUC_{0-∞}-értéke (90%-os CI: 64%, 76%), és 70%-kal a C_{max}-értéke (90%-os CI: 62%, 76%). Antacidok, tejtermékek és más, polivalens kationokat tartalmazó termékek, így az ásványianyag-pótló készítmények, valamint az eltrombopag bevétele között legalább négy órának kell eltelnie, hogy az eltrombopag felszívódása ne csökkenjen jelentős mértékben a kelátképzés miatt (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatás élelmiszerekkel

Egy 50 mg-os eltrombopag adag beadása standard kalóriadús, zsírban gazdag és tejterméket is tartalmazó reggelivel, az eltrombopag plazma AUC_{0-∞}-értékét 59%-kal (90%-os CI: 54%, 64%) és a C_{max}-értéket 65%-kal csökkentette (90%-os CI: 59%, 70%). A kalciumszegény élelmiszerek [<50 mg kalcium], így a gyümölcs, a sovány sonka, a marhahús és a nem dúsított (hozzáadott kalciumot, magnéziumot és vasat nem tartalmazó) gyümölcslevek, a nem dúsított szójatej és a nem dúsított cereáliák nem befolyásolták jelentős mértékben a plazma eltrombopag expozíciót, tekintet nélkül a kalória- és a zsírtartalomra (lásd 4.2 pont).

Lopinavir/ritonavir

Eltrombopag és lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) együttadása esetén csökkenhet az eltrombopag koncentrációja. Egy vizsgálat, melybe 40 egészséges önkéntest vontak be, azt mutatta, hogy egyetlen 100 mg-os eltrombopag dózis együttadása ismételt adott LPV/RTV-ral (naponta kétszer 400/100 mg) az eltrombopag plazma AUC_(0-∞)-értékének 17%-os csökkenését eredményezte (90-os CI: 6,6%, 26,6%). Ezért eltrombopag és LPV/RTV együttadása esetén elővigyázatosság szükséges. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése, vagy abbahagyása esetén, hogy az orvos az eltrombopag adagját helyesen tudja meghatározni.

ITP kezelésére használt gyógyszerek

Klinikai vizsgálatokban az eltrombopagot az ITP kezelésére alkalmazott következő gyógyszerekkel adták együtt: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, inravénás immunglobulin (IVIG), és anti-D immunglobulin. Az eltrombopag és az ITP-re adott más gyógyszerek kombinációban történő alkalmazása esetén a vérlemezkeszám monitorozása szükséges, a javasolt vérlemezkeszám határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eltrombopag terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs, vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Revolade nem javasolt terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknek.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag ill. metabolitjai kiválasztódnak-e emberben az anyatejbe. Az állatokon végzett kísérletek arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont); ezért a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Dönteni kell a szoptatás abbahagyására, vagy pedig a Revolade-terápia folytatására ill. elutasítására vonatkozóan, figyelembe véve a szoptatásnak a gyermekre, illetve a kezelésnek az anyára gyakorolt előnyeit.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléshez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 3 kontrollált és 2 nem kontrollált klinikai vizsgálatban az eltrombopagot kapó összes krónikus ITP-ben szenvedő beteg adatainak elemzése alapján a nemkívánatos események teljes előfordulási gyakorisága az eltrombopaggal kezelt betegekénél 82% volt (367/446). Ebben a vizsgálati populációban az eltrombopag expozíció medián időtartama 304 nap, a betegév expozíció 377 volt.

Azokat a mellékhatásokat, amelyek az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, a vizsgálók a kezeléssel összefüggőnek tekintették (N=446). A gyakoriság meghatározása:

Nagyon gyakori	($\geq 1/10$)
Gyakori	($\geq 1/100 - < 1/10$)
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka	$< 1/10\,000$
Nem ismert	(a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nem gyakori Pharyngitis, húgyúti fertőzés, influenza, nasopharyngitis, orális herpes, pneumonia, sinusitis, tonsillitis, felsőlégúti fertőzések

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Nem gyakori Rectosigmoid rák

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori Anaemia, anisocytosis, eosinophilia, haemolyticus anaemia, leukocytosis, myelocytosis, thrombocytopenia, emelkedett hemoglobinszint, emelkedett neutrophil stab (band

neutrofil) szám, csökkent hemoglobinszint, myelocyták jelenléte, emelkedett vérlemezkeszám, csökkent fehérvérsejtszám.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori Túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori Anorexia, hypokalaemia, étvágycsökkenés, étvágyfokozódás, köszvény, hypocalcaemia, a húgysavszint emelkedése a vérben

Pszichiátriai kórképek

Gyakori Insomnia

Nem gyakori Alvászavar, szorongás, depressio, apátia, hangulatváltozás, könnyezés

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori Fejfájás

Gyakori Paraesthesia

Nem gyakori Szédülés, ízérzékelési zavar, hypoaesthesia, aluszékonyság, migrén, tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, migrén aurával, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori Szürkehályog, száraz szem

Nem gyakori Homályos látás, szemlencse homályosodás, astigmatismus, cataracta corticalis, conjunctiva vérzés, fájdalom a szemben, fokozott könnyezés, retina vérzés, retina pigment epitheliopathia, csökkent látásélesség, látásromlás, rendellenes látásélességi teszt eredmények, blepharitis és keratoconjunctivitis sicca

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori Fülfájás, vertigo

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori Tachycardia, akut myocardialis infarctus, cardiovascularis betegségek, cyanosis, palpitatio, sinus tachycardia, elektrokardiogramon QT megnyúlás

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori Mélyvénás thrombosis, hypertensio, embolia, hőhullámok, felületes thrombophlebitis, kipurulás, haematoma

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori Epistaxis, tüdő-embolia, pulmonaris infarctus, köhögés, kellemetlen érzés az orrban, oropharyngealis hólyagképződés, oropharyngealis fájdalom, sinusbetegség, alvási apnoe szindróma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori Hányinger, hasmenés, székrekedés, felső hasi fájdalom

Nem gyakori hasi diszkomfort, haspuffadás, szájszárazság, dyspepsia, hányás, hasi fájdalom, fogínyvérzés, a nyelv fájdalma, aranyeres csomók, szájnyalkahártya vérzés, hasi érzékenység, széklet elszíneződés, szélszorulás, ételmérgezés, gyakori bélmozgás, haematemesis, orális diszkomfort

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint*, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint*, emelkedett szérumbilirubinszint, hyperbilirubinaemia, rendellenes májműködés.

Nem gyakori Cholestasis, máj-laesio, hepatitis

*Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése egyszerre is előfordulhat, de kisebb gyakorisággal.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori Bőrkiütés, pruritus, alopecia

Nem gyakori Ecchymosis, hyperhidrosis, generalizált pruritus, urticaria, dermatosis, petechiák, hideg izzadás, erythema, melanosz, éjszakai izzadás, pigmentációs rendellenességek, a bőr elszíneződése, bőrhámlás, az arc felpuffadása

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori Arthralgia, myalgia, izomgörcs, csontfájdalom

Nem gyakori Izomgyengeség, végtagfájdalom, nehézség érzése

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori Veseelégtelenség, leukocyturia, lupus nephritis, éjszakai vizelés, proteinuria, a karbamidszint emelkedése a vérben, a kreatininszint emelkedése a vérben, a protein/kreatinin arány emelkedése a vizeletben

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori Fáradtság, perifériás oedema

Nem gyakori Mellkasi fájdalom, forróságérzés, érfalszűrés helyén vérzés, asthenia, idegesség, nehezen meghatározható betegség, sebgyulladás, influenzaszerű megbetegedés, rossz közérzet, nyálkahártyagyulladás, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, láz, idegentest érzés

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori Emelkedett szérumalbumin-szint, emelkedett szérum-alkalikus foszfatázsint, emelkedett összprotein-szint, súlygyarapodás, csökkent szérumalbuminszint, emelkedett vizelet pH

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Nem gyakori Zúzódás, napégés

Thromboemboliás események (TEE-k)

Három kontrollált és két nem kontrollált klinikai vizsgálatban az eltrombopagot kapó felnőtt krónikus ITP-s betegek (n=446) közül 17 betegnél összesen 19 TTE fordult elő, amelyek közé tartozott (csökkenő előfordulási sorrendben) a mélyvénás thrombosis (n=6), a tüdő-embolia (n=6), az akut myocardialis infarctus (n=2), az agyi infarctus (n=2), az embolia (n=1) (lásd 4.4 pont).

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban, 2 heti kezelés után az invazív beavatkozás előkészítése során, a krónikus májbetegségben szenvedő 261 beteg közül 6-nál tapasztaltak 7, a portalis rendszert érintő thromboemboliás eseményt. Egy további betegnél myocardialis infarctus alakult ki 20 nappal a vizsgálati gyógyszer utolsó adagjának bevétele után (a kezelési kódot nem törték fel).

Thrombocytopenia a kezelés leállítását követően

A 3 kontrollált vizsgálatban megfigyelték, hogy a kezelés befejezését követően a vérlemezkeszám átmenetileg a kiindulási érték alá csökkent az eltrombopag csoport 8%-ánál és a placebo csoport 8%-ánál (lásd 4.4 pont).

Retikulin felszaporodás a csontvelőben

A programban egyetlen vizsgálati alanyánál sem találtak klinikailag jelentős csontvelő rendellenességet vagy a csontvelő rendellenes működésére utaló klinikai jeleket. Egy beteg esetében az eltrombopag-kezelést a csontvelőben kimutatott retikulin miatt szakították meg (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a vérlemezkeszám rendkívüli módon megemelkedhet, és ez thrombotikus/thromboemboliás szövődményekhez vezethet. Túlادagolás esetén mérlegelni kell valamilyen fém kation-tartalmú készítmény, pl. kalcium, alumínium vagy magnézium készítmények orális adagolását, hogy kelátot képezzen az eltrombopaggal, és így csökkentse a felszívódást. Gondosan ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az eltrombopag-kezelést az adagolási és alkalmazási előírások szerint kell újraindítani (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban egy túlادagolásról számoltak be, amikor a beteg 5000 mg eltrombopagot nyelt le. A jelentett mellékhatások enyhe kiütés, múltó bradycardia, ALT és AST emelkedés és fáradtság voltak. A gyógyszer lenyelése utáni 2-18. napon a májenzimek mért csúcserké a normálérték felső határának (ULN) 1,6-szorosa volt az AST, az ULN 3,9-szerese volt az ALT, és az ULN 2,4-szerese volt az össz-bilirubin esetében. A vérlemezkeszám 672 000/μl volt a gyógyszer bevétele utáni 18. napon, a legmagasabb vérlemezkeszám 929 000/μl volt. A mellékhatások a kezelés után következmények nélkül megszűntek.

Mivel az eltrombopag renálisan nem ürül jelentős mértékben, és erősen kötődik a plazmafehérjékhez, nem várható, hogy a hemodialízis hatékonyan gyorsítsa az eltrombopag kiürülését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihaemorrhagiás készítmények, ATC kód: B02BX 05.

Hatásmechanizmus

A TPO a megakaryopoiesis szabályozásában és a vérlemezke termelésben részt vevő legfontosabb citokin, és a TPO-R endogén ligandja. Az eltrombopag kölcsönhatásba lép a humán TPO-R transzmembrán doménjével, és az endogén thrombopoietinéhoz (TPO) hasonló, de azzal nem azonos kaskád mechanizmust indít el, ami indukálja a megakaryocyták proliferációját és differenciálódását a csontvelő progenitor sejteiből.

Klinikai vizsgálatok

Az eltrombopag biztonságosságát és hatékonyságát korábban krónikus ITP miatt kezelt felnőtt betegekben két fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat, a RAISE (TRA102537) és a TRA100773B, valamint két nyílt vizsgálat, a REPEAT (TRA108057) és az EXTEND (TRA105325) értékelte. Összességében 277 beteg kapott eltrombopagot legalább 6 hónapig és 202 beteg legalább 1 évig.

Kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatok

RAISE: 197 beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopag (n=135) és placebo karra (n=62), a stratifikációnál a splenectomiás státuszt, az ITP-re a vizsgálat indításakor alkalmazott gyógyszereket és a kiindulási vérlemezkeszámot vették figyelembe. Az eltrombopag dózist a 6 hónapos kezelési idő alatt a betegek vérlemezkeszáma alapján egyedileg állították be. A kezelést minden betegnél 50 mg eltrombopaggal indították. A 29. naptól a kezelés végéig az eltrombopaggal kezelt betegek 15 – 28%-a kapott 25 mg-ot vagy annál kevesebbet, és 29 – 53%-a kapott 75 mg-ot.

Emellett a betegek fokozatosan csökkenthették az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereket, és a helyi kezelési standardok szerint kaphatták a mentő kezelést („rescue treatment”). Mindkét kezelési csoportban a betegeknek több, mint a fele kapott korábban legalább 3 kezelést ITP miatt, és 36%-uknak korábban eltávolították a lépét.

A medián vérlemezkeszám a vizsgálat indításakor mindkét kezelési csoportban 16 000/μl volt, és az eltrombopag csoportban a 15. naptól kezdődően minden kontroll alkalmával 50 000/μl felett maradt; ezzel szemben a placebo csoportban a medián vérlemezkeszám 30 000/μl alatt maradt a vizsgálat egész ideje alatt.

Szignifikánsan több beteg ért el 50 000-400 000/μl közötti vérlemezkeszámot mentő kezelés nélkül az eltrombopag csoportban a 6 hónapos kezelés alatt (p<0,001). Az eltrombopaggal kezelt betegek ötvennégy százaléka és a placebot kapók 13%-a ért el ilyen szintű választ 6 hét kezelés után. Hasonló vérlemezke választ sikerült fenntartani a kezelés teljes időtartama alatt, és a betegek 52%-a ill. 16%-a reagált a 6. hónapos kezelési időszak végén.

2. táblázat: A RAISE vizsgálat másodlagos hatékonysági eredményei

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Kumulatív hetek száma $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\mu\text{l}$ vérlemezkeszámmal, átlagérték (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Betegek, akiknél a mért értékek $\geq 75\%$ -a a megcélzott tartományban (50 000 – 400 000/ μl) volt, n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P</i> -érték ^a	<0,001	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 1-4 fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -érték ^a	0,012	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 2-4 fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -érték ^a	0,002	
Mentő terápiát igénylő betegek, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -érték ^a	0,001	
A vizsgálat indításakor ITP miatt kezelést kapott betegek (n)	63	31
A vizsgálat indításakor kapott gyógyszerek csökkentését vagy abbahagyását megpróbáló betegek, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> -érték ^a	0,016	

a Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós modell

b Az eltrombopaggal kezelt 63 beteg közül, akik a vizsgálat indításakor az ITP kezelésére gyógyszert szedtek, 21 (33%) tartósan abbahagyta az összes, kiinduláskor ITP-re alkalmazott gyógyszert.

A vizsgálat indításakor minden kezelési csoportban a betegek több mint 70%-a számolt be vérzésről (WHO 1-4 fokozat), és több mint 20% számolt be klinikailag jelentős vérzésről (WHO 2-4 fokozat). A bármilyen vérzést (1-4 fokozat) és a klinikailag jelentős vérzést (2-4 fokozat) észlelő, eltrombopagot kapó betegek aránya megközelítőleg 50%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a 15. naptól kezdődően a 6 hónapos kezelés alatt, a kezelés végéig.

TRA100773B: Az elsődleges hatékonysági végpont a válaszadók aránya volt, akik a definíció szerint olyan betegek voltak, akiknek a vérlemezkeszáma $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ értékre emelkedett a 43. napon a kiinduláskor mért $<30\ 000/\mu\text{l}$ -ről; a vizsgálatból 200 000/ μl -nél magasabb vérlemezkeszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adóknak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkeszámra. Összesen 114, korábban krónikus ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra (n=76) és placebo (n=38).

3. táblázat: A TRA100773B vizsgálat hatékonysági eredményei

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
A legfontosabb elsődleges végpontok		
Hatékonysági analízisre alkalmas, n	73	37
Legfeljebb 42 napos adagolás után $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vérlemezkeszámot elérő betegek (a kiindulási $< 30\ 000/\mu\text{l}$ értékhez képest), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> -érték ^a	<0,001	
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Betegek, akiket a 43. napon vérzés szempontjából értékelték, n	51	30
Vérzés (WHO 1-4 fokozat) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> érték ^a	0,029	

a – Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós model

Mind a RAISE, mind a TRA100773B vizsgálatban a placebo és az eltrombopagra adott válasz hasonló volt, tekintet nélkül az ITP kezelésére alkalmazott gyógyszerekre, a splenectomiás státuszra és a randomizáláskor mért kiindulási vérelemezkeszámra ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$).

A RAISE és a TRA100773B vizsgálatban a betegeknek abban az alsóportjában, ahol a kiindulási vérelemezkeszám $\leq 15\ 000/$ volt, a medián vérelemezkeszám nem érte el a megcélzott szintet ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), bár mindkét vizsgálatban ezeknek az eltrombopaggal kezelt betegeknek a 43%-a reagált 6 hét után a kezelésre. Ezen túlmenően, a RAISE vizsgálatban azoknak az eltrombopaggal kezelt betegeknek, akiknek kiinduláskor $\leq 15\ 000/$ volt a vérelemezkeszáma, 42%-a reagált a 6 hónapos kezelési időszak végén. A RAISE vizsgálatban az eltrombopagot kapó betegek 42 – 60%-a kapott 75 mg-ot a 29. naptól kezdve a kezelés végéig.

Egy nyílt, ismételt dóziszú vizsgálat (6 hetes kezelés 4 hét szünettel 3 ciklusban) azt mutatta, hogy a többszöri eltrombopag kúra epizódszerű alkalmazása nem csökkenti a terápiás választ.

Egy kiterjesztett, nyílt vizsgálatban 299 beteg kapott eltrombopagot; 126 beteg 1 évig, 48 beteg 18 hónapig és 17 beteg 2 évig kapta a kezelést. A medián kiindulási vérelemezkeszám $19\ 500/\mu\text{l}$ volt az eltrombopag adása előtt. A medián vérelemezkeszám a vizsgálat 12., 18. és 24. hónapjában $68\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$ illetve $119\ 000/\mu\text{l}$ volt, ebben a sorrendben.

Gyermekpopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez a Revolade vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alsóportjánál krónikus idiopathiás thrombocytopeniás purpurában (ITP) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika

A TRA100773A és TRA100773B vizsgálatokból 88 ITP-s beteg plazma eltrombopag koncentráció-idő adatait vetették össze 111 egészséges felnőtt adataival egy populációs PK elemzésben. Megadták az ITP-s betegek becsült plazma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ - és C_{max} -értékeit (4. táblázat).

4. táblázat: ITP-ben szenvedő felnőttek steady-state plazma eltrombopag farmakokinetikai paramétereinek geometriai átlagértéke (95%-os konfidencia intervallum)

Eltrombopag dózis, naponta egyszer	N	AUC _(0-τ) ^a , μg.óra/ml	C _{max} ^a , μg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

a - AUC_(0-τ) és C_{max}, populációs PK post-hoc becslés alapján.

Felszívódás és biohasznosulás

Az eltrombopag orális alkalmazás után 2-6 órával kialakuló csúcskoncentrációval szívódik fel. Az eltrombopag egyidejű alkalmazása antacidokkal és egyéb polivalens kationokat tartalmazó készítményekkel, így tejtermékekkel és ásványianyag-pótló készítményekkel, jelentősen csökkenti az eltrombopag expozícióját (lásd 4.2 pont). Az abszolút orális biohasznosulást emberben nem határozták meg. A vizelettel történő kiválasztódás és a széklettel ürülő metabolitok alapján a gyógyszerrel kapcsolatos anyagok becsült orális abszorpciója 75 mg eltrombopag oldat egyszeri alkalmazása után legalább 52% volt.

Eloszlás

Az eltrombopag nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (>99,9%), elsősorban az albuminhoz. Az eltrombopag a BCRP-nek szubsztrátja, de nem szubsztrátja a P-glikoproteinek vagy az OATP1B1-nek.

Metabolizmus

Az eltrombopag elsősorban hasadással, oxidációval illetve glukuronsavval, glutationnal, vagy ciszteinnel történő konjugációval metabolizálódik. Egy humán radioizotópos vizsgálatban a plazma radiokarbon AUC_{0-∞}-érték közel 64%-át az eltrombopag adta. Glukuronidációból és oxidációból származó kisebb metabolitokat is kimutattak. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP1A2 és a CYP2C8 felelős az eltrombopag oxidatív metabolizmusáért. Az UDP-glukoronozil transzferázok, az UGT1A1 és UGT1A3 felelősek a glukuronidációért, és a gyomor-bélrendszer alsó traktusában található baktériumok felelősek a hasadási útvonalért.

Elimináció

A felszívódott eltrombopag nagymértékben metabolizálódik. Elsősorban a széklettel ürül (59%), az adag 31%-a jelenik meg a vizeletben metabolitok formájában. A változatlan anyavegyület (eltrombopag) nem mutatható ki a vizeletben. Az adag közel 20%-a ürül a széklettel változatlan formában. Az eltrombopag plazma eliminációs felezési ideje megközelítőleg 21-32 óra.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Egy humán vizsgálat szerint, melyet radioizotóppal jelzett eltrombopaggal végeztek, a glukuronidáció csekély szerepet játszik az eltrombopag metabolizmusában. Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatok az UGT1A1 és UGT1A3 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag glukuronidációjáért. Az eltrombopag számos UGT enzim gátlószere volt *in vitro*. Glukuronidációval járó, klinikailag jelentős interakciók kialakulása nem várható, mivel az egyes UGT enzimek csekély szerepet játszanak az eltrombopag glukuronidációjában.

Az eltrombopag dózis közel 21%-a mehet át oxidatív metabolizmuson. Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatok a CYP1A2 és CYP2C8 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag

oxidációjéért. *In vitro* és *in vivo* adatok szerint az eltrombopag nem gátolja és nem is indukálja a CYP enzimeket (lásd 4.5 pont).

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag az OATP1B1 transzporter és a BCRP transzporter gátlószere, továbbá egy klinikai gyógyszerkölcsonhatás vizsgálatban az eltrombopag növelte az OATP1B1 és BCRP szubsztrát rozuvasztatin expozíciót (lásd 4.5 pont). Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban a sztatinok dózisának 50%-os csökkentését javasolták.

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Tejtermékeket tartalmazó, kalóriadús, zsírban gazdag standard reggelivel adott egyszeri 50 mg eltrombopag csökkentette a plazma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ - és C_{max} -értékeket. Ugyanakkor a kalciumszegény élelmiszerek [<50 mg kalcium] nem befolyásolták jelentős mértékben a plazma eltrombopag expozíciót, tekintet nélkül a kalóriára és a zsírtartalomra (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját károsodott vesefunkciójú felnőtteken vizsgálták. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 32% – 36%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 60%-kal volt alacsonyabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Kötetlen eltrombopag (aktív) koncentrációkat ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. Károsodott vesefunkciójú betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg szoros megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeken vizsgálták, eltrombopag alkalmazása után. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél 41%-kal, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedőknél 80% – 93%-kal volt magasabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Kötetlen eltrombopag (aktív) koncentrációt ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. Ezért az eltrombopag nem adható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve, ha a várható előny nagyobb, mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

A kelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesen (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegen (18 kelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-ázsiai ITP-s betegek (japánok, kínaiak, tajvaniak és koreaiak) plazma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 87%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a nem kelet-ázsiai betegekkal, akik főként kaukázusiak voltak, ha a testsúlykülönbségeket nem vesszük figyelembe (lásd 4.2 pont).

Nem

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesen (14 nő) és 88 ITP-s betegen (57 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján az ITP-ben szenvedő nőbetegek plazma eltrombopag

AUC_(0-τ)-értékei közel 50%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a férfi betegekkel, ha a testsúlykülönbségeket nem vesszük figyelembe.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyedülálló TPO receptor specificitása miatt az eltrombopag nem fokozza a vérlemezke termelést egérben, patkányban vagy kutyában. Ezért az ilyen állatokból származó adatok, beleértve a reprodukciós és karcinogenitási vizsgálatokat, nem teljesen modellezik az eltrombopag farmakológijával kapcsolatos lehetséges mellékhatásokat emberben.

A kezeléssel összefüggésben lévő szürkehályogot észleltek rágcsálókban, mely adag- és idő-függő volt. Az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 6 -szorosánál egerekben 6 hét után, patkányokban 28 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 4 -szeresénél egerekben 13 hét után, patkányokban 39 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Kutyáknál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 2-szeresénél). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd 4.4 pont).

Legfeljebb 14 napig tartó vizsgálatokban renalis tubularis toxicitást figyeltek meg egérben és patkányban, rendszerint megbetegedést és halált okozó expozícióknál. Tubularis toxicitást egy 2 éves orális karcinogenitási vizsgálatban is megfigyeltek egérben, napi 25, 75 és 150 mg/ttkg adagoknál. Alacsonyabb dózisoknál a hatások kevésbé voltak súlyosak, és azokat regeneratív elváltozások sora jellemezte. A legalacsonyabb dózisonál az expozíció az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 1,2-szerese volt. Nem tapasztaltak renális hatásokat patkányban 28 hét után, kutyában 52 hét után, az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 4- illetve 2-szeresénél. Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Hepatocytá degenerációt és/vagy nekrozist figyeltek meg egérben, patkányban és kutyában, gyakran a szérum májenzim-szintek emelkedésével együtt, megbetegedést vagy halált okozó, illetve rosszul tolerált dózisoknál. Tartós kezelés során patkányban (28 hét) illetve kutyában (52 hét) nem észleltek hepatikus hatásokat az AUC alapján számított humán klinikai expozíció legfeljebb 4- illetve 2-szeresénél.

Rövid távú vizsgálatokban, patkányokban és kutyákban, a rosszul tolerált dózisoknál (az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció több mint 10-szerese) a retikulocitaszám csökkenését és regeneratív csontvelő erythroid hyperplasiát (csak patkányokban) figyeltek meg. Nem voltak figyelemre méltó hatások a vörösvértest tömeget és a retikulocitaszámot illetően patkányban legfeljebb 28 hétig tartó, kutyában legfeljebb 52 hétig tartó és egérben legfeljebb 2 évig tartó kezelés során a legnagyobb tolerált adagoknál, melyek az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 2-4-szeresét tették ki.

Egy 28 hetes toxicitási vizsgálatban endostealis hyperostosiszt figyeltek meg patkányokban napi 60 mg/ttkg nem tolerált dózisonál (az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 6-szorosa). Élethosszig tartó (2 éves) expozíciónál csont elváltozásokat figyeltek meg egérben illetve patkányban az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 4-szeresénél.

Az eltrombopag nem volt karcinogén egérben legfeljebb napi 75 mg/ttkg-os adagoknál és patkányban legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíciók legfeljebb 4-szerese). Az eltrombopag nem volt mutagén vagy klasztogén egy bakteriális mutációs kísérletsorozatban illetve két *in vivo* kísérletsorozatban patkányokban (mikronucleus és nem betervezett DNS szintézis, a C_{max} alapján számított humán klinikai expozíció 10-szeresénél). Az *in vitro* egér limfóma tesztorozatban az eltrombopag marginálisan pozitív volt (a mutációk gyakoriságának kevesebb mint 3-szoros növekedése). Ezek az *in vitro* és *in vivo* hatások arra utalnak, hogy az eltrombopag nem jelent genotoxikus kockázatot az emberre.

Az eltrombopag nem befolyásolta a nőstény fertilitást, a korai embrionális fejlődést, vagy az embriofetális fejlődést patkányokban, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 2-szerese). Ugyancsak nem befolyásolta az embriofetális fejlődést nyulakban legfeljebb napi 150 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legmagasabb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 0,5-szöröse). Mindazonáltal, az anyára nézve toxikus, napi 60 mg/ttkg dózisoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 6-szorosa) az eltrombopag-kezelés patkányokban az embrió elhalálózásával (megnövekedett pre- és post-implantációs veszteség), csökkent magzati testsúllyal és a terhes méh súlyának csökkenésével járt együtt a nőstény fertilitás vizsgálatban, és a nyaki borda ritka előfordulásával, valamint csökkent magzati testtömeggel járt együtt az embriofetális fejlődési vizsgálatban. Az eltrombopag nem befolyásolta a hím fertilitást patkányokban legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legmagasabb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 3-szorosa). Patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban nem toxikus anyai dózisoknál (napi 10 és 20 mg/ttkg) nem találtak nemkívánatos hatást az F₀ nőstény patkányok vemhességére, ellésére és szoptatására, valamint az utódok (F₁) növekedésére, fejlődésére, idegi-viselkedési vagy reprodukciós funkcióira. Az F₀ anyáknál történő gyógyszeralkalmazást követően az eltrombopagot az összes F₁ patkánykölyök plazmájában kimutatták a teljes 22 órás mintavételi idő alatt, ami arra utal, hogy a patkánykölykök eltrombopag expozícióját valószínűleg a szoptatás eredményezte.

Az eltrombopaggal végzett *in vitro* vizsgálatok felvetik a fototoxicitás kockázatának lehetőségét; azonban rágcslókban nem volt látható jele bőr-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 10-szerese) vagy szem-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 5 -szöröse). Továbbá, egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 36 személynél nem volt bizonyíték arra, hogy a fényérzékenység fokozódott volna 75 mg eltrombopag adagolása után. Ezt a késleltetett fototoxicitási index segítségével mérték. Mindazonáltal, a fényallergia potenciális kockázata nem zárható ki, mivel nem végezhető specifikus preklinikai vizsgálat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Magnézium-sztearát

Mannit (E421)

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K30)

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

A tableta filmbevonata

Hipromellóz

Makrogol 400

Poliszorbát 80

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 vagy 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buborékfólia (PA/Alu/PVC/Alu) dobozban, és 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 50 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

Segédanyagok:

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Kerek, mindkét oldalán domború felületű, barna színű, filmbevonatú tabletták, egyik oldalán mélynyomású „GS UFU” és „50” jelzéssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Revolade felnőttkori krónikus immun (idiopathiás) thrombocytopeniás purpura (ITP) kezelésére javallt splenectomizált betegeknél, akik más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) nem reagálnak. A Revolade alkalmazása második választandó kezelésként mérlegelhető olyan felnőtt, nem-splenectomizált betegeknél, akiknél a műtét ellenjavallt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az eltrombopag-kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvos felügyelete mellett kell végezni.

Az eltrombopag adagolását egyedileg kell meghatározni a beteg vérlemezkeszáma alapján. Az eltrombopag-kezelés célja nem a vérlemezkeszám normalizálása kell, hogy legyen, hanem az, hogy a vérlemezkeszám a vérzés-kockázattal járó szint felett ($>50\,000/\mu\text{l}$) maradjon.

A legtöbb betegnél 1-2 hét szükséges a vérlemezkeszám mérhető emelkedéséhez (lásd 5.1 pont).

Felnőttek

Az eltrombopag javasolt kezdő adagja naponta egyszer 50 mg. Kelet-ázsiai származású betegeknél a kezelést csökkentett adaggal, napi egyszeri 25 mg-mal kell kezdeni (lásd 5.2 pont).

Monitorozás és adagbeállítás

Az eltrombopag-kezelés megkezdése után az adagot úgy kell beállítani, hogy a vérlemezkeszám $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ legyen, ami a vérzés-kockázat csökkentéséhez szükséges érték. A napi adag a 75 mg-ot nem haladhatja meg.

Az eltrombopag-kezelés alatt rendszeresen ellenőrizni kell a hematológiai és májfunkciós értékeket, és az eltrombopag adagolását a vérlemezkeszámnak megfelelően kell módosítani, az 1. táblázatban leírtak szerint. Az eltrombopag-kezelés során hetente értékelni kell a teljes vérképet, beleértve a

vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet, a stabil vérlemezkeszám elérésig ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ legalább 4 hétig). Ezt követően havonta kell a teljes vérképet ellenőrizni, beleértve a vérlemezkeszámot és a perifériás vérkenetet.

A vérlemezkeszám fenntartásához szükséges legalacsonyabb hatásos dózist kell alkalmazni, ahogy az klinikailag indokolt.

1. táblázat: Az eltrombopag adagjának módosítása

Vérlemezkeszám	Dózismódosítás vagy válasz
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ legalább 2 hetes kezelés után	A napi adagot 25 mg-mal kell emelni, legfeljebb napi 75 mg-ig.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l} - \leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Az eltrombopagnak és/vagy az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereknek azt a legalacsonyabb adagját kell alkalmazni, amellyel fenntartható a vérzés elkerüléséhez vagy csökkentéséhez szükséges vérlemezkeszám.
$> 150\ 000/\mu\text{l} - \leq 250\ 000/\mu\text{l}$	25 mg-mal csökkenteni kell a napi adagot. A dóziscsökkentés, valamint a további dózismódosítások hatásának a megítéléséhez 2 hetet kell várni.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Az eltrombopag adását le kell állítani; a vérlemezkeszámot gyakrabban, hetente kétszer kell monitorozni. Ha a vérlemezkeszám $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, 25 mg-mal alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést.

Az eltrombopag az ITP kezelésére alkalmazott más gyógyszerekkel együtt is adható. Az ITP-re egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek adagját úgy kell módosítani, ahogy az klinikailag indokolt, hogy elkerülhető legyen a vérlemezkeszám túlzott emelkedése az eltrombopag-kezelés alatt.

Leglább 2 hetet kell várni, hogy megítélhető legyen az adagmódosítás hatása a beteg vérlemezke-válaszára, mielőtt újabb adagmódosítás jöhet szóba.

A standard eltrombopag dózismódosítás – növelés vagy csökkentés – naponta egyszer 25 mg. Azonban néhány betegnél indokolt lehet, hogy különböző napokon különböző erősségű filmtabletták kombinációját kapják.

A kezelés leállítása

Az eltrombopag-kezelést le kell állítani, ha a vérlemezkeszám napi egyszeri 75 mg eltrombopag négy hétig történő alkalmazása után sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez elegendő szintet.

A betegek állapotát rendszeres időközönként értékelni kell, és a kezelés folytatásáról a kezelőorvosnak egyedileg kell döntenie. A kezelés felfüggesztése után a thrombocytopenia kiújulhat (lásd 4.4 pont).

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél dózismódosítás nem szükséges. Károsodott vesefunkciójú betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg gondos megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Az eltrombopag nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.4 pont).

Amennyiben az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen.

A thromboemboliás események (TEE-k) kockázatának fokozódását észlelték azoknál a krónikus májbetegségben szenvedőknél, akiket invazív beavatkozás előkészítése során naponta egyszer 75 mg eltrombopaggal kezeltek két hétig (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Gyermekpopuláció

A Revolade nem javasolt gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők számára, mivel nincs elegendő adat a biztonságosságára és hatásosságára vonatkozóan.

Időskor

65 éves és idősebb betegek esetében korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre az eltrombopag alkalmazásával kapcsolatban. Az eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban összességében nem tapasztaltak klinikailag jelentős különbséget az eltrombopag biztonságosságát illetően a legalább 65 éves és a fiatalabb betegek között. Más klinikai beszámolók szerint nem volt különbség a válaszadás terén az idősebb és a fiatalabb betegek között, de nem zárható ki egyes idősebb betegek fokozott érzékenysége.

Kelet-ázsiai betegek

Kelet-ázsiai származású betegek (pl. kínaiak, japánok, tajvaniak és koreaiak) esetében mérlegelni kell az eltrombopag-kezelés napi egyszeri 25 mg-os csökkentett adaggal való elkezdését (lásd 5.2 pont). A betegek vérlemezkeszámát folyamatosan ellenőrizni kell, és a további dózismódosítások esetén a vonatkozó standard előírásokat kell követni.

Az alkalmazás módja

A tablettát orálisan kell alkalmazni. Az eltrombopagot legalább négy órával egyéb készítmények, például antacidok, tejtermékek (vagy egyéb, kalciumot tartalmazó élelmiszerek) vagy polivalens kationokat tartalmazó ásványianyag-pótló készítmények (pl. vas, kalcium, magnézium, alumínium, szelén és cink) előtt vagy után kell bevenni (lásd 4.5 és 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az eltrombopaggal vagy bármelyik segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Felnőtt és időskorú betegeknél az ITP diagnózisát meg kell erősíteni a thrombocytopeniára utaló egyéb klinikai entitások kizárásával. Meg kell fontolni egy csontvelőaspirációs és biopszia vizsgálat elvégzését a betegség és a kezelés folyamán, különösen 60 évesnél idősebb betegeknél, illetve szisztémás tünetek és rendellenességek észlelése esetén.

Az eltrombopag hatásosságát és biztonságosságát még nem bizonyították más thrombocytopeniás állapotokban, ideértve a kemoterápia okozta thrombocytopeniát és a myelodysplasticus szindrómákat (MDS).

A hepatotoxicitás kockázata

Az eltrombopag májfunkciós zavart okozhat. Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban a szérum alanin-aminotranszferáz- (ALT), az aszpartát-aminotranszferáz- (AST) és a bilirubinszint emelkedését figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Ezek a jelenségek többnyire enyhék (1-2. fokozat) és reverzibilisek voltak, és nem kísérték őket károsodott májműködésre utaló klinikailag jelentős tünetek. A 3 placebo-kontrollos vizsgálatban 1 betegnek a placebo csoportban, és 1 betegnek az eltrombopag csoportban volt 4-es fokozatú májfunkciós zavara.

Ellenőrizni kell a szérum ALT-, AST- és bilirubinszintet az eltrombopag-kezelés megkezdése előtt, majd a dózisbeállítás időszakában 2 hetente, majd a stabil dózis megállapítása után havonta. Az eltérést mutató májfunkciós tesztek 3-5 naponta megismételt vizsgálat alapján kell értékelni. Ha a kóros értékeket megerősítették, a májfunkciós értékeket mindaddig monitorozni kell, ameddig a rendellenesség megszűnik, az értékek stabilizálódnak vagy visszatérnek a kiindulási szintre. Abba kell hagyni az eltrombopag alkalmazását, ha az ALT-szint megemelkedik (a normál érték felső határának 3-szorosára vagy annál magasabbra), és ha az emelkedés:

- progresszív, vagy
- 4 hétig vagy tovább fennáll, vagy
- a direkt bilirubin emelkedésével jár együtt, vagy
- a májkárosodás klinikai tünetei vagy a máj-dekompensáció nyilvánvaló jelei kísérik.

Óvatosan kell eljárni, ha az eltrombopagot májbetegknél alkalmazzák.

Thrombotikus/thromboemboliás szövődmények

ITP-ben szenvedő betegeknel előfordulhatnak thrombotikus/thromboemboliás szövődmények. A normál tartomány feletti vérlemezkeszám elméletileg a thrombotikus/thromboemboliás szövődmények kockázatát jelenti. Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban thromboemboliás eseményeket figyeltek meg alacsony és normális vérlemezkeszám mellett. A thromboembolia ismert rizikófatoraival, beleértve az öröklötteket, de nem csak azokat (pl. Faktor V Leiden), vagy szerzett rizikófaktorokkal (pl. ATIII hiány, antifosfolipid szindróma) rendelkező betegek, az előrehaladott korú betegek, a tartósan immobilizált betegek, rosszindulatú betegségek, fogamzásgátló vagy hormonpótló kezelés, műtét/trauma, elhízás és dohányzás esetében az eltrombopag alkalmazása során óvatosan kell eljárni. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell, és ha a vérlemezkeszám meghaladja a megcélzott értéket, mérlegelni kell az adag csökkentését vagy az eltrombopag-kezelés leállítását (lásd 4.2 pont). Bármilyen etiológiájú thromboemboliás esemény kockázatának fennállása esetén mérlegelni kell az előny/kockázat arányt.

A thromboemboliás események (TEE-k) kockázatának fokozódását észlelték azoknál a krónikus májbetegségben szenvedő betegeknel, akiket invazív beavatkozás előkészítése során két hétig napi egyszeri 75 mg eltrombopaggal kezeltek. Ezért az eltrombopag nem adható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Vérzés az eltrombopag leállításása után

Az eltrombopag-kezelés befejezése után valószínű a thrombocytopenia kiújulása. Az eltrombopag leállítását követően a vérelemezkeszám a betegek többségénél 2 hét alatt visszatér a kiindulási szintre, ami növeli a vérzés kockázatát, sőt bizonyos esetekben vérzést okozhat. Ez a kockázat fokozódik, ha az eltrombopag-kezelést véralvadástgátlók vagy thrombocyt-aggregációt gátló szerek adása mellett hagyják abba. Az eltrombopag-kezelés leállításása esetén javasolt az ITP kezelésének az érvényben lévő terápiás protokollok szerinti újraindítása. További kezelésként szükséges lehet még az antikoaguláns

és/vagy a thrombocytagátló szerek leállítására, a véralvadást gátló felfüggesztése vagy a thrombocytapótlás. Az eltrombopag leállítását követően a vérelemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

Retikulin képződés a csontvelőben és a csontvelő fibrózis kockázata

Az eltrombopag fokozhatja a csontvelőben a retikulin rostok képződését vagy azok progresszióját a kockázatát. Ennek jelentőségét, más thrombopoietin-receptor (TPO-R) agonistákhoz hasonlóan, még nem határozták meg.

Az eltrombopag-kezelés elkezdése előtt a kóros sejt morfológiai eltérések ellenőrzése érdekében figyelmesen meg kell vizsgálni a perifériás véreket. A stabil eltrombopag dózis elérése után havonta el kell végezni a teljes vércső vizsgálatát, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával. Ha éretlen vagy displasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás véreket az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnyecsepp alakú és magot tartalmazó vörösvérsejtek, éretlen fehérvérsejtek), vagy a cytopenia/cytopeniák szempontjából. Ha a betegnél új, vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések, vagy cytopeniák alakulnak ki, le kell állítani az eltrombopag-kezelést, és meg kell fontolni a csontvelő biopsziát csontvelőfestéssel a fibrosis kimutatására.

Roszzindulatú betegségek és a rosszzindulatú betegségek progressziója

A TPO-R agonisták növekedési faktorok, melyek a thrombopoietikus progenitor sejtek expansziójához, differenciálódásához és vérelemezke termeléséhez vezetnek. A TPO-R főként a myeloid sejt vonal sejtjeinek felszínén expresszálódik. A TPO-R agonistákkal kapcsolatos elméleti probléma, hogy fokozhatják a fennálló haematopoietikus rosszzindulatú betegségek, pl. az MDS progresszióját.

Szürkehályog

Toxicológiai vizsgálatokban az eltrombopag rágcsálókban szürkehályogot okozott (lásd 5.3 pont). Ennek klinikai jelentősége nem ismert. Ajánlott a betegek rutinszerű szürkehályog szűrése.

Az eltrombopagra adott reápiás válasz megszűnése

Ha megszűnik a terápiás válasz, vagy nem sikerül a vérelemezkeszámot az eltrombopag-kezeléssel az ajánlott dózistartományban tartani, mielőbb meg kell keresni a kiváltó tényezőket, beleértve a retikulin felszaporodását a csontvelőben.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az eltrombopag hatása más gyógyszerekre

HMG CoA reductáz gátlók

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag nem szubsztrátja az organikus anion-transzporter polipeptidnek, az OATP1B1-nek, de gátlószere annak. *In vitro* vizsgálatokban azt is kimutatták, hogy az eltrombopag az emlírták rezisztencia fehérje (BCRP) szubsztrátja és inhibitora. Napi egyszeri 75 mg eltrombopag az OATP1B1 és BCRP szubsztrát rozuvasztatin egyszeri 10 mg adagjával együtt adva 5 napon át 39 egészséges felnőttnek, 103%-kal növelte a plazma rozuvasztatin C_{max} -értékét (90%-os CI: 82%, 126%) és 55%-kal az $AUC_{0-\infty}$ -értékét (90%-os CI: 42%, 69%). Kölsönhatásokra számítani lehet más HMG-CoA reductáz gátlókkal is, beleértve a pravasztatint, a szimvasztatint és a lovasztatint, azonban klinikailag jelentős kölsönhatás nem várható az eltrombopag és az atorvasztatin vagy a fluvasztatin között. Eltrombopaggal egyidejű alkalmazás esetén mérlegelni kell a sztatinok dózisának csökkentését, és gondosan monitorozni kell a mellékhatásokat.

OATP1B1 és BCRP szubsztrátok

Eltrombopag és OATP1B1 (pl. metotrexát), valamint BCRP (pl. topotekán és metotrexát) szubsztrátok együttes alkalmazásakor körültekintően kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Citokróm P450 szubsztrátok

Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatokban az eltrombopag (100 µM-ig) *in vitro* nem gátolta az 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, és 4A9/11 CYP450 enzimeket, továbbá paklitaxel és diklofenak teszt szubsztrátumok használata esetén a CYP2C8 és CYP2C9 inhibitora volt. 7 napon át, naponta egyszeri 75 mg eltrombopag, 24 egészséges férfi önkéntesnek adva, nem gátolta és nem is indukálta az 1A2 (koffein), a 2C19 (omeprazol), a 2C9 (flurbiprofen) vagy a 3A4 (midazolam) próbaszubsztrátjainak metabolizmusát emberben. Az eltrombopag és a CYP450 szubsztrátjainak egyidejű alkalmazása esetén nem várható klinikailag jelentős kölcsönhatás.

Egyéb gyógyszerek hatása az eltrombopagra

Polivalens kationok (kelátképzés)

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel. Egyetlen 75 mg-os eltrombopag adag és egy polivalens kationt tartalmazó antacid (1524 mg alumínium-hidroxid és 1425 mg magnézium-karbonát) együttes adásakor 70%-kal csökkent a plazma eltrombopag AUC_{0-∞}-értéke (90%-os CI: 64%, 76%), és 70%-kal a C_{max}-értéke (90%-os CI: 62%, 76%). Antacidok, tejtermékek és más, polivalens kationokat tartalmazó termékek, így az ásványianyag-pótló készítmények, valamint az eltrombopag bevétele között legalább négy órának kell eltelnie, hogy az eltrombopag felszívódása ne csökkenjen jelentős mértékben a kelátképzés miatt (lásd 4.2 pont).

Kölcsönhatás élelmiszerekkel

Egy 50 mg-os eltrombopag adag beadása standard kalóriadús, zsírban gazdag és tejterméket is tartalmazó reggelivel, az eltrombopag plazma AUC_{0-∞}-értékét 59%-kal (90%-os CI: 54%, 64%) és a C_{max}-értéket 65%-kal csökkentette (90%-os CI: 59%, 70%). A kalciumszegény élelmiszerek [<50 mg kalcium], így a gyümölcs, a sovány sonka, a marhahús és a nem dúsított (hozzáadott kalciumot, magnéziumot és vasat nem tartalmazó) gyümölcslevek, a nem dúsított szójatej és a nem dúsított cereáliák nem befolyásolták jelentős mértékben a plazma eltrombopag expozíciót, tekintet nélkül a kalória- és a zsírtartalomra (lásd 4.2 pont).

Lopinavir/ritonavir

Eltrombopag és lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) együttadása esetén csökkenhet az eltrombopag koncentrációja. Egy vizsgálat, melybe 40 egészséges önkéntest vontak be, azt mutatta, hogy egy 100 mg-os eltrombopag dózis együttadása ismételt adott LPV/RTV-ral (naponta kétszer 400/100 mg) az eltrombopag plazma AUC_(0-∞)-értékének 17%-os csökkenését eredményezte (90-os CI: 6,6%, 26,6%). Ezért eltrombopag és LPV/RTV együttadása esetén elővigyázatosság szükséges. A vérlemezkeszámot gondosan ellenőrizni kell a lopinavir/ritonavir-kezelés megkezdése, vagy abbahagyása esetén, hogy az orvos az eltrombopag adagját helyesen tudja meghatározni.

ITP kezelésére használt gyógyszerek

Klinikai vizsgálatokban az eltrombopagot az ITP kezelésére alkalmazott következő gyógyszerekkel adták együtt: kortikoszteroidok, danazol és/vagy azatioprin, inravénás immunglobulin (IVIG), és anti-D immunglobulin. Az eltrombopag és az ITP-re adott más gyógyszerek kombinációban történő alkalmazása esetén a vérlemezkeszám monitorozása szükséges, a javasolt vérlemezkeszám határértékek túllépésének elkerülése céljából (lásd 4.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az eltrombopag terhes nőknél történő alkalmazására vonatkozóan nincs vagy csak korlátozott mennyiségű adat áll rendelkezésre. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberben a potenciális veszély nem ismert.

A Revolade nem javasolt terhesség alatt, valamint fogamzásgátlást nem alkalmazó fogamzóképes nőknek.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az eltrombopag ill. metabolitjai kiválasztódnak-e emberben az anyatejbe. Az állatokon végzett kísérletek arra utalnak, hogy az eltrombopag valószínűleg kiválasztódik az anyatejbe (lásd 5.3 pont); ezért a szoptatott csecsemőre vonatkozó kockázat nem zárható ki. Dönteni kell a szoptatás abbahagyására, vagy pedig a Revolade-terápia folytatására ill. elutasítására vonatkozóan, figyelembe véve a szoptatásnak a gyermekre, illetve a kezelésnek az anyára gyakorolt előnyeit.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A készítménynek a gépjárművezetéshez és gépek kezeléshez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A 3 kontrollált és 2 nem kontrollált klinikai vizsgálatban az eltrombopagot kapó összes krónikus ITP-ben szenvedő beteg adatainak elemzése alapján a nemkívánatos események teljes előfordulási gyakorisága az eltrombopaggal kezelt betegekénél 82% volt (367/446). Ebben a vizsgálati populációban az eltrombopag expozíció medián időtartama 304 nap, a betegév expozíció 377 volt.

Azokat a mellékhatásokat, amelyek az alábbiakban a MedDRA szervrendszer szerinti osztályozásban és gyakoriság szerint kerülnek felsorolásra, a vizsgálók a kezeléssel összefüggőnek tekintették (N=446). A gyakoriság meghatározása:

Nagyon gyakori	($\geq 1/10$)
Gyakori	($\geq 1/100 - < 1/10$)
Nem gyakori	$\geq 1/1000 - < 1/100$
Ritka	$\geq 1/10\,000 - < 1/1000$
Nagyon ritka	$< 1/10\,000$
Nem ismert	(a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

Fertőző betegségek és parazitafertőzések

Nem gyakori Pharyngitis, húgyúti fertőzés, influenza, nasopharyngitis, orális herpes, pneumonia, sinusitis, tonsillitis, felsőlégúti fertőzések

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)

Nem gyakori Rectosigmoid rák

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori Anaemia, anisocytosis, eosinophilia, haemolyticus anaemia, leukocytosis, myelocytosis, thrombocytopenia, emelkedett hemoglobinszint, emelkedett neutrophil stab (band

neutrofil) szám, csökkent hemoglobinszint, myelocyták jelenléte, emelkedett vérlemezkeszám, csökkent fehérvérsejtszám.

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Nem gyakori Túlérzékenység

Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek

Nem gyakori Anorexia, hypokalaemia, étvágycsökkenés, étvágyfokozódás, köszvény, hypocalcaemia, a húgysavszint emelkedése a vérben

Pszichiátriai kórképek

Gyakori Insomnia

Nem gyakori Alvászavar, szorongás, depressio, apátia, hangulatváltozás, könnyezés

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori Fejfájás

Gyakori Paraesthesia

Nem gyakori Szédülés, ízérzékelési zavar, hypoaesthesia, aluszékonyság, migrén, tremor, egyensúlyzavar, dysaesthesia, hemiparesis, migrén aurával, perifériás neuropathia, perifériás szenzoros neuropathia, beszédzavar, toxikus neuropathia, vascularis fejfájás

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Gyakori Szürkehályog, száraz szem

Nem gyakori Homályos látás, szemlencse homályosodás, astigmatismus, cataracta corticalis, conjunctiva vérzés, fájdalom a szemben, fokozott könnyezés, retina vérzés, retina pigment epitheliopathia, csökkent látásélesség, látásromlás, rendellenes látásélességi teszt eredmények, blepharitis és keratoconjunctivitis sicca

A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei

Nem gyakori Fülfájás, vertigo

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

Nem gyakori Tachycardia, akut myocardialis infarctus, cardiovascularis betegségek, cyanosis, palpitatio, sinus tachycardia, elektrokardiogramon QT megnyúlás

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori Mélyvénás thrombosis, hypertensio, embolia, hőhullámok, felületes thrombophlebitis, kipurulás, haematoma

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori Epistaxis, tüdő-embolia, pulmonaris infarctus, köhögés, kellemetlen érzés az orrban, oropharyngealis hólyagképződés, oropharyngealis fájdalom, sinusbetegség, alvási apnoe szindróma

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori Hányinger, hasmenés, székrekedés, felső hasi fájdalom

Nem gyakori hasi diszkomfort, haspuffadás, szájszárazság, dyspepsia, hányás, hasi fájdalom, fogínyvérzés, a nyelv fájdalma, aranyeres csomók, szájnyalkahártya vérzés, hasi érzékenység, széklet elszíneződés, szélszorulás, ételmérgezés, gyakori bélmozgás, haematemesis, orális diszkomfort

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Gyakori Emelkedett alanin-aminotranszferáz-szint*, emelkedett aszpartát-aminotranszferáz-szint*, emelkedett szérumbilirubinszint, hyperbilirubinaemia, rendellenes májműködés.

Nem gyakori Cholestasis, máj-laesio, hepatitis

*Az alanin-aminotranszferáz- és az aszpartát-aminotranszferáz-szintek emelkedése egyszerre is előfordulhat, de kisebb gyakorisággal.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori Bőrkiütés, pruritus, alopecia

Nem gyakori Ecchymosis, hyperhidrosis, generalizált pruritus, urticaria, dermatosis, petechiák, hideg izzadás, erythema, melanosz, éjszakai izzadás, pigmentációs rendellenességek, a bőr elszíneződése, bőrhámlás, az arc felpuffadása

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori Arthralgia, myalgia, izomgörcs, csontfájdalom

Nem gyakori Izomgyengeség, végtagfájdalom, nehézség érzése

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nem gyakori Veseelégtelenség, leukocyturia, lupus nephritis, éjszakai vizelet, proteinuria, a karbamidszint emelkedése a vérben, a kreatininszint emelkedése a vérben, a protein/kreatinin arány emelkedése a vizeletben

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Gyakori Fáradtság, perifériás oedema

Nem gyakori Mellkasi fájdalom, forróságérzés, érfalszűrés helyén vérzés, asthenia, idegesség, nehezen meghatározható betegség, sebgyulladás, influenzaszerű megbetegedés, rossz közérzet, nyálkahártyagyulladás, nem szíveredetű mellkasi fájdalom, láz, idegentest érzés

Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei

Nem gyakori Emelkedett szérumalbumin-szint, emelkedett szérum-alkalikus foszfatázszint, emelkedett összprotein-szint, súlygyarapodás, csökkent szérumalbuminszint, emelkedett vizelet pH

Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények

Nem gyakori Zúzódás, napégés

Thromboemboliás események (TEE-k)

Három kontrollált és két nem kontrollált klinikai vizsgálatban az eltrombopagot kapó felnőtt krónikus ITP-s betegek (n=446) közül 17 betegnél összesen 19 TTE fordult elő, amelyek közé tartozott (csökkenő előfordulási sorrendben) a mélyvénás thrombosis (n=6), a tüdő-embolia (n=6), az akut myocardialis infarctus (n=2), az agyi infarctus (n=2), az embolia (n=1) (lásd 4.4 pont).

Egy placebo-kontrollos vizsgálatban, 2 heti kezelés után az invazív beavatkozás előkészítése során, a krónikus májbetegségben szenvedő 261 beteg közül 6-nál tapasztaltak 7, a portalis rendszert érintő thromboemboliás eseményt. Egy további betegnél myocardialis infarctus alakult ki 20 nappal a vizsgálati gyógyszer utolsó adagjának bevétele után (a kezelési kódot nem törték fel).

Thrombocytopenia a kezelés leállítását követően

A 3 kontrollált vizsgálatban megfigyelték, hogy a kezelés befejezését követően a vérlemezkeszám átmenetileg a kiindulási érték alá csökkent az eltrombopag csoport 8%-ánál és a placebo csoport 8%-ánál (lásd 4.4 pont).

Retikulin felszaporodás a csontvelőben

A programban egyetlen vizsgálati alanynál sem találtak klinikailag jelentős csontvelő rendellenességet vagy a csontvelő rendellenes működésére utaló klinikai jeleket. Egy beteg esetében az eltrombopag-kezelést a csontvelőben kimutatott retikulin miatt szakították meg (lásd 4.4 pont).

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a vérlemezkeszám rendkívüli módon megemelkedhet, és ez thrombotikus/thromboemboliás szövődményekhez vezethet. Túlادagolás esetén mérlegelni kell valamilyen fém kation-tartalmú készítmény, pl. kalcium, alumínium vagy magnézium készítmények orális adagolását, hogy kelátot képezzen az eltrombopaggal, és így csökkentse a felszívódást. Gondosan ellenőrizni kell a vérlemezkeszámot. Az eltrombopag-kezelést az adagolási és alkalmazási előírások szerint kell újraindítani (lásd 4.2 pont).

A klinikai vizsgálatokban egy túlادagolásról számoltak be, amikor a beteg 5000 mg eltrombopagot nyelt le. A jelentett mellékhatások enyhe kiütés, múltó bradycardia, ALT és AST emelkedés és fáradtság voltak. A gyógyszer lenyelése utáni 2-18. napon a májenzimek mért csúcserké a normálérték felső határának (ULN) 1,6-szorosa volt az AST, az ULN 3,9-szerese volt az ALT, és az ULN 2,4-szerese volt az össz-bilirubin esetében. A vérlemezkeszám 672 000/μl volt a gyógyszer bevétele utáni 18. napon, a legmagasabbvérlemezke szám 929 000/μl volt. A mellékhatások a kezelés után következmények nélkül megszűntek.

Mivel az eltrombopag renálisan nem ürül jelentős mértékben, és erősen kötődik a plazmafehérjékhez, nem várható, hogy a hemodialízis hatékonyan gyorsítsa az eltrombopag kiürülését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Antihaemorrhagiás készítmények, ATC kód: B02BX 05.

Hatásmechanizmus

A TPO a megakaryopoiesis szabályozásában és a vérlemezke termelésben részt vevő legfontosabb citokin, és a TPO-R endogén ligandja. Az eltrombopag kölcsönhatásba lép a humán TPO-R transzmembrán doménjével, és az endogén thrombopoietinéhoz (TPO) hasonló, de azzal nem azonos kaskád mechanizmust indít el, ami indukálja a megakaryocyták proliferációját és differenciálódását a csontvelő progenitor sejtjeiből.

Klinikai vizsgálatok

Az eltrombopag biztonságosságát és hatékonyságát korábban krónikus ITP miatt kezelt felnőtt betegekben két fázis III, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat, a RAISE (TRA102537) és a TRA100773B, valamint két nyílt vizsgálat, a REPEAT (TRA108057) és az EXTEND (TRA105325) értékelte. Összességében 277 beteg kapott eltrombopagot legalább 6 hónapig és 202 beteg legalább 1 évig.

Kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatok

RAISE: 197 beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopag (n=135) és placebo karra (n=62), a stratifikációnál a splenectomiás státuszt, az ITP-re a vizsgálat indításakor alkalmazott gyógyszereket és a kiindulási vérlemezkeszámot vették figyelembe. Az eltrombopag dózist a 6 hónapos kezelési idő alatt a betegek vérlemezkeszáma alapján egyedileg állították be. A kezelést minden betegnél 50 mg eltrombopaggal indították. A 29. naptól a kezelés végéig az eltrombopaggal kezelt betegek 15 – 28%-a kapott 25 mg-ot vagy annál kevesebbet, és 29 – 53%-a kapott 75 mg-ot.

Emellett a betegek fokozatosan csökkenthették az ITP kezelésére együtt adott gyógyszereket, és a helyi kezelési standardok szerint kaphatták a mentő kezelést („rescue treatment”). Mindkét kezelési csoportban a betegek több mint a fele kapott korábban legalább 3 kezelést ITP miatt, és 36%-uknak korábban eltávolították a lépét.

A medián vérlemezkeszám a vizsgálat indításakor mindkét kezelési csoportban 16 000/μl volt, és az eltrombopag csoportban a 15. naptól kezdődően minden kontroll alkalmával 50 000/μl felett maradt; ezzel szemben a placebo csoportban a medián vérlemezkeszám 30 000/μl alatt maradt a vizsgálat egész ideje alatt.

Szignifikánsan több beteg ért el 50 000-400 000/μl közötti vérlemezkeszámot mentő kezelés nélkül az eltrombopag csoportban a 6 hónapos kezelés alatt (p<0,001). Az eltrombopaggal kezelt betegek ötvennégy százaléka és a placebót kapók 13%-a ért el ilyen szintű választ 6 hét kezelés után. Hasonló vérlemezke választ sikerült fenntartani a kezelés teljes időtartama alatt, és a betegek 52%-a ill. 16%-a reagált a 6. hónapos kezelési időszak végén.

2. táblázat: A RAISE vizsgálat másodlagos hatékonysági eredményei

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Kumulatív hetek száma $\geq 50\ 000 - 400\ 000/\mu\text{l}$ vérlemezkesszámmal, átlagérték (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Betegek, akiknél a mért értékek $\geq 75\%$ -a a megcélzott tartományban (50 000 – 400 000/ μl) volt, n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P</i> -érték ^a	<0,001	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 1-4 fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -érték ^a	0,012	
Betegek, akiknél vérzés jelentkezett (WHO 2-4 fokozat) bármikor a 6 hónap során, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -érték ^a	0,002	
Mentő terápiát igénylő betegek, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -érték ^a	0,001	
A vizsgálat indításakor ITP miatt kezelést kapott betegek (n)	63	31
A vizsgálat indításakor kapott gyógyszerek csökkentését vagy abbahagyását megpróbáló betegek, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> -érték ^a	0,016	

a Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós modell

b Az eltrombopaggal kezelt 63 beteg közül, akik a vizsgálat indításakor az ITP kezelésére gyógyszert szedtek, 21 (33%) tartósan abbahagyta az összes, kiinduláskor ITP-re alkalmazott gyógyszert.

A vizsgálat indításakor mindegyik kezelési csoportban a betegek több mint 70%-a számolt be vérzésről (WHO 1-4 fokozat), és több mint 20% számolt be klinikailag jelentős vérzésről (WHO 2-4 fokozat). A bármilyen vérzést (1-4 fokozat) és a klinikailag jelentős vérzést (2-4 fokozat) észlelő, eltrombopagot kapó betegek aránya megközelítőleg 50%-kal csökkent a kiindulási értékhez képest a 15. naptól kezdődően a 6 hónapos kezelés alatt, a kezelés végéig.

TRA100773B: Az elsődleges hatékonysági végpont a válaszadók aránya volt, akik a definíció szerint olyan betegek voltak, akiknek a vérlemezkesszáma $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ értékre emelkedett a 43. napon a kiinduláskor mért $<30\ 000/\mu\text{l}$ -ről; a vizsgálatból $200\ 000/\mu\text{l}$ -nél magasabb vérlemezkesszám miatt idő előtt kivont betegeket válaszadónak tekintették, azokat, akik más okból léptek ki vizsgálatból, választ nem adóknak tekintették, tekintet nélkül a vérlemezkesszámra. Összesen 114, korábban krónikus ITP miatt kezelt beteget randomizáltak 2:1 arányban eltrombopagra (n=76) és placebo (n=38).

3. táblázat: A TRA100773B vizsgálat hatékonysági eredményei

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
A legfontosabb elsődleges végpontok		
Hatékonysági analízisre alkalmas, n	73	37
Legfeljebb 42 napos adagolás után $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vérlemezkesszámot elérő betegek (a kiindulási $<30\ 000/\mu\text{l}$ értékhez képest), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> -érték ^a	<0,001	
A legfontosabb másodlagos végpontok		
Betegek, akiket a 43. napon vérzés szempontjából értékelték, n	51	30
Vérzés (WHO 1-4 fokozat) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> érték ^a	0,029	

a – Randomizációs stratifikációs változókkal korrigált logisztikai regressziós model

Mind a RAISE, mind a TRA100773B vizsgálatban a placebo és az eltrombopagra adott válasz hasonló volt, tekintet nélkül az ITP kezelésére alkalmazott gyógyszerekre, a splenectomiás státuszra és a randomizáláskor mért kiindulási vérelemzések számra ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $>15\ 000/\mu\text{l}$).

A RAISE és a TRA100773B vizsgálatban a betegeknek abban az alcsoportjában, ahol a kiindulási vérelemzések szám $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ volt, a medián vérelemzések szám nem érte el a megcélzott szintet ($>50\ 000/\mu\text{l}$), bár mindkét vizsgálatban ezeknek az eltrombopaggal kezelt betegeknek a 43%-a reagált 6 hét után a kezelésre. Ezen túlmenően, a RAISE vizsgálatban azoknak az eltrombopaggal kezelt betegeknek, akiknek kiinduláskor $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ volt a vérelemzések száma, 42%-a reagált a 6 hónapos kezelési időszak végén. A RAISE vizsgálatban az eltrombopagot kapó betegek 42 – 60%-a kapott 75 mg-ot a 29. naptól kezdve a kezelés végéig.

Egy nyílt, ismételt dózisu vizsgálat (6 hetes kezelés 4 hét szünettel 3 ciklusban) azt mutatta, hogy a többszöri eltrombopag kúra epizódyszerű alkalmazása nem csökkenti a terápiás választ.

Egy kiterjesztett, nyílt vizsgálatban 299 beteg kapott eltrombopagot; 126 beteg 1 évig, 48 beteg 18 hónapig és 17 beteg 2 évig kapta a kezelést. A medián kiindulási vérelemzések szám $19\ 500/\mu\text{l}$ volt az eltrombopag adása előtt. A medián vérelemzések szám a vizsgálat 12., 18. és 24. hónapjában $68\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$ illetve $119\ 000/\mu\text{l}$ volt, ebben a sorrendben.

Gyermekpopuláció

Az Európai Gyógyszerügynökség halasztást engedélyez a Revolade vizsgálati eredményei benyújtási kötelezettségének tekintetében a gyermekpopuláció egy vagy több alcsoportjánál krónikus idiopathiás thrombocytopeniás purpurában (ITP) (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Farmakokinetika

A TRA100773A és TRA100773B vizsgálatokból 88 ITP-s beteg plazma eltrombopag koncentráció-idő adatait vetették össze 111 egészséges felnőtt adataival egy populációs PK elemzésben. Megadták az ITP-s betegek becsült plazma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ - és C_{\max} -értékeit (4. táblázat).

4. táblázat: ITP-ben szenvedő felnőttek steady-state plazma eltrombopag farmakokinetikai paramétereinek geometriai átlagértéke (95%-os konfidencia intervallum)

Eltrombopag dózis, naponta egyszer	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{óra}/\text{ml}$	C_{\max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

a - $AUC_{(0-\tau)}$ és C_{\max} , populációs PK post-hoc becslés alapján.

Felszívódás és biohasznosulás

Az eltrombopag orális alkalmazás után 2-6 órával kialakuló csúcskoncentrációval szívódik fel. Az eltrombopag egyidejű alkalmazása antacidokkal és egyéb polivalens kationokat tartalmazó készítményekkel, így tejtermékekkel és ásványianyag-pótló készítményekkel, jelentősen csökkenti az eltrombopag expozícióját (lásd 4.2 pont). Az abszolút orális biohasznosulást emberben nem határozták meg. A vizelettel történő kiválasztódás és a széklettel ürülő metabolitok alapján a gyógyszerrel kapcsolatos anyagok becsült orális abszorpciója 75 mg eltrombopag oldat egyszeri alkalmazása után legalább 52% volt.

Eloszlás

Az eltrombopag nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjékhez (>99,9%), elsősorban az albuminhoz. Az eltrombopag a BCRP-nek szubsztrátja, de nem szubsztrátja a P-glikoproteinek vagy az OATP1B1-nek.

Metabolizmus

Az eltrombopag elsősorban hasadással, oxidációval illetve glukuronsavval, glutationnal, vagy ciszteinnel történő konjugációval metabolizálódik. Egy humán radioizotópos vizsgálatban a plazma radiokarbon $AUC_{0-\infty}$ -érték közel 64%-át az eltrombopag adta. Glukuronidációból és oxidációból származó kisebb metabolitokat is kimutattak. *In vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a CYP1A2 és a CYP2C8 felelős az eltrombopag oxidatív metabolizmusáért. Az UDP-glukuronozil transzferázok, az UGT1A1 és UGT1A3 felelősek a glukuronidációért, és a gyomor-bélrendszer alsó traktusában található baktériumok felelősek a hasadási útvonalért.

Elimináció

A felszívódott eltrombopag nagymértékben metabolizálódik. Elsősorban a széklettel ürül (59%), az adag 31%-a jelenik meg a vizeletben metabolitok formájában. A változatlan anyavegyület (eltrombopag) nem mutatható ki a vizeletben. Az adag közel 20%-a ürül a széklettel változatlan formában. Az eltrombopag plazma eliminációs felezési ideje megközelítőleg 21-32 óra.

Farmakokinetikai kölcsönhatások

Egy humán vizsgálat szerint, melyet radioizotóppal jelzett eltrombopaggal végeztek, a glukuronidáció csekély szerepet játszik az eltrombopag metabolizmusában. Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatok az UGT1A1 és UGT1A3 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag glukuronidációjáért. Az eltrombopag számos UGT enzim gátlószere volt *in vitro*. Glukuronidációval járó, klinikailag jelentős interakciók kialakulása nem várható, mivel az egyes UGT enzimek csekély szerepet játszanak az eltrombopag glukuronidációjában.

Az eltrombopag dózis közel 21%-a mehet át oxidatív metabolizmuson. Emberi máj mikroszómákkal végzett vizsgálatok a CYP1A2 és CYP2C8 izoenzimeket találták felelősnek az eltrombopag oxidációjáért. *In vitro* és *in vivo* adatok szerint az eltrombopag nem gátolja és nem is indukálja a CYP enzimeket (lásd 4.5 pont).

In vitro vizsgálatokban kimutatták, hogy az eltrombopag az OATP1B1 transzporter és a BCRP transzporter gátlószere, továbbá egy klinikai gyógyszerkölcsönhatás vizsgálatban az eltrombopag növelte az OATP1B1 és BCRP szubsztrát rozuvasztatin expozíciót (lásd 4.5 pont). Eltrombopaggal végzett klinikai vizsgálatokban a sztatinok dózisának 50%-os csökkentését javasolták.

Az eltrombopag kelátot képez a polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénnel és a cinkkel (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Tejtermékeket tartalmazó, kalóriadús, zsírban gazdag standard reggelivel adott egyszeri 50 mg eltrombopag csökkentette a plazma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ - és C_{max} -értékeket. Ugyanakkor a kalciumszegény élelmiszerek [<50 mg kalcium] nem befolyásolták jelentős mértékben a plazma eltrombopag expozíciót, tekintet nélkül a kalóriára és a zsírtartalomra (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját károsodott vesefunkciójú felnőtteken vizsgálták. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő

betegeknél 32% – 36%-kal, súlyos vesekárosodásban szenvedőknél 60%-kal volt alacsonyabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a vesekárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Kötetlen eltrombopag (aktív) koncentrációkat ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. Károsodott vesefunkciójú betegeknél az eltrombopag körültekintően alkalmazandó, a beteg szoros megfigyelése mellett, pl. a szérum kreatininszint mérésével és/vagy vizeletvizsgálattal (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Az eltrombopag farmakokinetikáját májkárosodásban szenvedő felnőtt betegeken vizsgálták, eltrombopag alkalmazása után. Egyszeri 50 mg-os dózis adását követően az eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ -értéke enyhe májkárosodásban szenvedő betegeknél 41%-kal, közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedőknél 80% – 93%-kal volt magasabb, mint az egészséges önkénteseknél. Nagyfokú változékonyság és jelentős átfedés volt az expozíciók terén a májkárosodásban szenvedő betegek és az egészséges önkéntesek között. Kötetlen eltrombopag (aktív) koncentrációt ennél a fehérjékhez nagymértékben kötődő gyógyszernél nem mértek. Ezért az eltrombopag nem adható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh pontszám ≥ 7), kivéve ha a várható előny nagyobb, mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Rassz

A kelet-ázsiai etnikumhoz tartozás hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesen (31 kelet-ázsiai) és 88 ITP-s betegen (18 kelet-ázsiai) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján a kelet-ázsiai ITP-s betegek (japánok, kínaiak, tajvaniak és koreaiak) plazma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 87%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a nem kelet-ázsiai betegekkel, akik főként kaukázusiak voltak, ha a testsúlykülönbségeket nem vesszük figyelembe (lásd 4.2 pont).

Nem

A nem hatását az eltrombopag farmakokinetikájára 111 egészséges önkéntesen (14 nő) és 88 ITP-s betegen (57 nő) populációs farmakokinetikai elemzés segítségével értékelték. A populációs farmakokinetikai elemzés becslései alapján az ITP-ben szenvedő nőbetegek plazma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ -értékei közel 50%-kal magasabbak voltak, összehasonlítva a férfi betegekkel, ha a testsúlykülönbségeket nem vesszük figyelembe.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egyedülálló TPO receptor specificitása miatt az eltrombopag nem fokozza a vérlemezke termelést egérben, patkányban vagy kutyában. Ezért az ilyen állatokból származó adatok, beleértve a reprodukciós és karcinogenitási vizsgálatokat, nem teljesen modellezik az eltrombopag farmakológiájával kapcsolatos lehetséges mellékhatásokat emberben.

A kezeléssel összefüggésben lévő szürkehályogot észleltek rágcsálókban, mely adag- és idő-függő volt. Az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 6 -szorosánál egerekben 6 hét után, patkányokban 28 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 4 -szeresénél egerekben 13 hét után, patkányokban 39 hét után figyeltek meg szürkehályogot. Kutyáknál 52 hét után nem észleltek szürkehályogot (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 2-szeresénél). Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert (lásd 4.4 pont).

Legfeljebb 14 napig tartó vizsgálatokban renalis tubularis toxicitást figyeltek meg egérben és patkányban, rendszerint megbetegedést és halált okozó expozícióknál. Tubularis toxicitást egy 2 éves orális karcinogenitási vizsgálatban is megfigyeltek egérben, napi 25, 75 és 150 mg/ttk adagoknál. Alacsonyabb dózisoknál a hatások kevésbé voltak súlyosak, és azokat regeneratív elváltozások sora

jellemezte. A legalacsonyabb dózisonál az expozíció az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 1,2-szerese volt. Nem tapasztaltak renális hatásokat patkányban 28 hét után, kutyában 52 hét után, az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 4- illetve 2-szeresénél. Ezeknek az észleléseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Hepatocytá degenerációt és/vagy nekrozist figyeltek meg egérben, patkányban és kutyában, gyakran a szérum májenzim-szintek emelkedésével együtt, megbetegedést vagy halált okozó, illetve rosszul tolerált dózisoknál. Tartós kezelés során patkányban (28 hét) illetve kutyában (52 hét) nem észleltek hepatikus hatásokat az AUC alapján számított humán klinikai expozíció legfeljebb 4- illetve 2-szeresénél.

Rövid távú vizsgálatokban, patkányokban és kutyákban, a rosszul tolerált dózisoknál (az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció több mint 10-szerese) a retikulocitaszám csökkenését és regeneratív csontvelő erythroid hyperplasiát (csak patkányokban) figyeltek meg. Nem voltak figyelemre méltó hatások a vörösvértest tömeget és a retikulocitaszámot illetően patkányban legfeljebb 28 hétig tartó, kutyában legfeljebb 52 hétig tartó és egérben legfeljebb 2 évig tartó kezelés során a legnagyobb tolerált adagoknál, melyek az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 2-4-szeresét tették ki.

Egy 28 hetes toxicitási vizsgálatban endostealis hyperostosiszt figyeltek meg patkányokban napi 60 mg/ttkg nem tolerált dózisonál (az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 6-szorosa). Élethosszig tartó (2 éves) expozíciónál csont elváltozásokat figyeltek meg egérben illetve patkányban az AUC alapján számított maximális humán klinikai expozíció 4-szeresénél.

Az eltrombopag nem volt karcinogén egérben legfeljebb napi 75 mg/ttkg-os adagoknál és patkányban legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíciók legfeljebb 4-szerese). Az eltrombopag nem volt mutagén vagy klasztogén egy bakteriális mutációs kísérletsorozatban illetve két *in vivo* kísérletsorozatban patkányokban (mikronucleus és nem betervezett DNS szintézis, a C_{max} alapján számított humán klinikai expozíció 10-szeresénél). Az *in vitro* egér limfóma tesztorozatban az eltrombopag marginálisan pozitív volt (a mutációk gyakoriságának kevesebb mint 3-szoros növekedése). Ezek az *in vitro* és *in vivo* hatások arra utalnak, hogy az eltrombopag nem jelent genotoxikus kockázatot az emberre.

Az eltrombopag nem befolyásolta a nőstény fertilitást, a korai embrionális fejlődést, vagy az embriofetalis fejlődést patkányokban, legfeljebb napi 20 mg/ttkg-os adagoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 2-szerese). Ugyancsak nem befolyásolta az embriofetalis fejlődést nyulakban legfeljebb napi 150 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legmagasabb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 0,5-szöröse). Mindazonáltal, az anyára nézve toxikus, napi 60 mg/ttkg dózisoknál (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 6-szorosa) az eltrombopag-kezelés patkányokban az embrió elhalálózásával (magnövekedett pre- és post-implantációs veszteség), csökkent magzati testsúllyal és a terhes méh súlyának csökkenésével járt együtt a nőstény fertilitás vizsgálatban, és a nyaki borda ritka előfordulásával, valamint csökkent magzati testtömeeggel járt együtt az embriofetalis fejlődési vizsgálatban. Az eltrombopag nem befolyásolta a hím fertilitást patkányokban legfeljebb napi 40 mg/ttkg-os adagoknál, amely a legmagasabb vizsgált dózis volt (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 3-szorosa). Patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban nem toxikus anyai dózisoknál (napi 10 és 20 mg/ttkg) nem találtak nemkívánatos hatást az F_0 nőstény patkányok vemhességére, ellésére és szoptatására, valamint az utódok (F_1) növekedésére, fejlődésére, idegi-viselkedési vagy reprodukciós funkcióira. Az F_0 anyáknál történő gyógyszeralkalmazást követően az eltrombopagot az összes F_1 patkánykölyök plazmájában kimutatták a teljes 22 órás mintavételi idő alatt, ami arra utal, hogy a patkánykölyökök eltrombopag expozícióját valószínűleg a szoptatás eredményezte.

Az eltrombopaggal végzett *in vitro* vizsgálatok felvetik a fototoxicitás kockázatának lehetőségét; azonban rácsálókban nem volt látható jele bőr-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció 10-szerese) vagy szem-fototoxicitásnak (az AUC alapján számított humán klinikai expozíció ≥ 5 -szöröse). Továbbá, egy klinikai farmakológiai vizsgálatban 36 személynél nem volt

bizonyíték arra, hogy a fényérzékenység fokozódott volna 75 mg eltrombopag adagolása után. Ezt a késleltetett fototoxicitási index segítségével mérték. Mindazonáltal, a fényallergia potenciális kockázata nem zárható ki, mivel nem végezhető specifikus preklinikai vizsgálat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Magnézium-sztearát

Mannit (E421)7

Mikrokristályos cellulóz

Povidon (K30)

A típusú karboximetil-keményítő-nátrium

A tablettá filmbevonata

Hipromellóz

Vörös vas-oxid (E172)

Sárga vas-oxid (E172)

Makrogol 400

Titán-dioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

14 vagy 28 filmtablettát tartalmazó alumínium buborékfólia (PA/Alu/PVC/Alu) dobozban, és 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolás.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

- 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

- 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

- 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**

- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN
FOGLALT FELTÉTELEK**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street
Ware, Herts SG12 0DJ
Nagy-Britannia

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

• A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2).

• FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja megegyezik az illetékes nemzeti hatóságokkal egy oktató program részleteiről, és országonként végre kell hajtania egy ilyen programot annak biztosítása érdekében, hogy a gyógyszer rendelését megelőzően minden orvos megkapjon egy egészségügyi szakmai csomagot, amely a következőket tartalmazza:

- Oktató anyag
- Alkalmazási előírás, betegtájékoztató és címkeszöveg

Az oktató anyagnak az alábbi fontos elemeket kell tartalmaznia

Hepatotoxicitás

- Fel kell világosítani a betegeket a májenzimszintek emelkedésének lehetőségéről, az ALT- és AST-szintek havi ellenőrzésének fontosságáról és a májkárosodás jeleiről és tüneteiről (pl. sárgaság).
- Ellenőrizni kell a szérum ALT-, AST- és bilirubinszintet a Revolade-kezelés megkezdése előtt, majd a dózisbeállítás időszakában 2 hetente, és a stabil dózis megállapítása után havonta.
- Abba kell hagyni a Revolade alkalmazását, ha az ALT-szint megemelkedik (a normál érték felső határának 3-szorosára vagy annál magasabbra), és ha az emelkedés:
 - progresszív, vagy
 - 4 hétig vagy tovább fennáll, vagy
 - a direkt bilirubin emelkedésével jár együtt, vagy
 - a májkárosodás klinikai tünetei vagy a máj-dekompenzáció nyilvánvaló jelei kísérik.
- Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a gyógyszer körültekintően alkalmazandó, a beteg gondos megfigyelése mellett, a fokozott gyógyszer expozíció miatt.

Thromboemboliás események

- Az eltrombopag nem alkalmazható közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél, kivéve ha a várható előny nagyobb mint a vena portae thrombosis kimutatott kockázata. Amennyiben az eltrombopag alkalmazását szükségesnek ítélik, a kezdő adag naponta egyszer 25 mg kell, hogy legyen.

- Fel kell világosítani a betegeket a thromboemboliás események lehetőségéről a krónikus ITP-ben szenvedő és a thromboemboliás események ismert rizikófaktoraival (pl. Faktor V Leiden, ATIII hiány, antifoszfolipid szindróma) rendelkező betegek esetében.
- Fel kell világosítani a betegeket a krónikus májbetegségről és a thromboemboliás szövődmények kockázatáról.
- Az adag csökkentése javasolt, ha a beteg vérlemezkeszáma 150 000/μl és 250 000/μl között van.
- Le kell állítani a Revolade adását, ha a vérlemezkeszám 250 000/μl fölé emelkedik. Amikor a vérlemezkeszám 100 000/μl alá csökken, alacsonyabb napi adaggal újra kell kezdeni a kezelést.

Adagolás

- Fel kell világosítani a betegeket a Revolade helyes alkalmazásáról (pl. a Revolade beállítása, az élelmiszerek és a gyógyszer közötti kölcsönhatás, dózissajánlás különleges betegcsoportok számára [pl. kelet-ázsiaiak]).
- A gyógyszert rendelő orvosoknak ismerniük kell az elfogadott indikációkat és az elfogadott indikáción kívüli populációkkal kapcsolatos figyelmeztetéseket (pl. nem javasolt gyermekek, terhes vagy szoptató anyák számára, egyéb indikáción túli alkalmazások).

Kölcsönhatás élelmiszerekkel

- Fel kell világosítani a betegeket az élelmiszerek és a gyógyszer közötti kölcsönhatás lehetőségéről (kelátképzés polivalens kationokkal, így a vassal, a kalciummal, a magnéziummal, az alumíniummal, a szelénrel és a cinkkel). Antacidok, tejtermékek és más, polivalens kationokat tartalmazó termékek, így az ásványianyag-pótló készítmények, valamint a Revolade bevétele között legalább négy órának kell eltelnie, hogy a Revolade felszívódása ne csökkenjen jelentős mértékben a kelátképzés miatt.
- Segíteni kell a betegeket a Revolade alkalmazásának megtervezésében, úgy hogy azt minden nap ugyanabban az időpontban tudják bevenni.

A thrombocytopenia kiújulása

- Fel kell világosítani a betegeket a vérzés kiújulásának lehetőségéről a kezelés leállítása után (beleértve az előfordulás gyakoriságát a klinikai vizsgálatok során és a thrombocytopenia kiújulásának valószínűségét a kezelés befejezése után).
- A Revolade leállítását követően a vérlemezkeszám a betegek többségénél 2 hét alatt visszatér a kiindulási szintre, ami növeli a vérzés kockázatát, sőt bizonyos esetekben vérzést okozhat.
- A Revolade leállítása után a vérlemezkeszámot 4 hétig hetente monitorozni kell.

Fokozott retikulin rost képződés a csontvelőben

- Fel kell világosítani a betegeket a retikulin rostok képződésének lehetőségéről a csontvelőben.
- Háttérinformáció a csontvelő retikulinról (a retikulin előfordulási aránya ITP-s betegek csontvelőjében, és a Revolade hatására történő retikulin lerakódás megfigyelt gyakorisága és lehetséges hatásmechanizmusa).
- A Revolade-kezelés elkezdése előtt figyelmesen meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet, a kóros sejt morfológiai eltérések kiindulási szintjének megállapítása érdekében.
- A stabil Revolade dózis elérése után havonta el kell végezni a teljes vérkép vizsgálatot, a fehérvérsejtszám minőségi összetételének meghatározásával.
- Ha éretlen vagy dysplasiás sejtek láthatók, meg kell vizsgálni a perifériás vérkenetet az új vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések (pl. könnyecsepp alakú és magot tartalmazó vörösvérsejtek, éretlen fehérvérsejtek) vagy a cytopenia/cytopeniák szempontjából.
- Ha a betegnél új, vagy súlyosbodó kóros morfológiai eltérések vagy cytopeniák alakulnak ki, le kell állítani a Revolade-kezelést, és meg kell fontolni a csontvelő biopsziát csontvelőfestéssel a fibrosis kimutatására.

Rosszindulatú hematológiai betegségek

- Felnőtt és időskorú betegeknél az ITP diagnózisát meg kell erősíteni a thrombocytopeniára utaló egyéb klinikai entitások kizárásával. Meg kell fontolni egy csontvelőaspirációs és biopszia vizsgálat elvégzését a betegség és a kezelés folyamán, különösen 60 évesnél idősebb betegeknél, illetve szisztémás tünetek és rendellenességek észlelése esetén.
- Fel kell világosítani a betegeket arról, hogy thrombopoietin receptor agonisták alkalmazása mellett elméletileg fennáll a rosszindulatú hematológiai betegségek kockázata.
- Fontos, hogy a Revolade-ot ne alkalmazzák a forgalomba hozatali engedélyben foglaltaktól eltérően, kivéve a klinikai vizsgálatokat.

Az indikáción túli alkalmazás lehetősége

- A thrombocytopenia kezelés kockázat-előny arányát nem-ITP-s betegpopulációknál még nem határozták meg.
- A Revolade kockázat-előny arányát gyermekkori ITP-ben még nem határozták meg.

• EGYÉB FELTÉTELEK

A biztonságos gyógyszeralkalmazás (farmakovigilancia) rendszere

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultjának kötelessége biztosítani, hogy a farmakovigilancia rendszere, melynek meg kell felelni a Forgalomba Hozatali Kérelem Modul 1.8.1.-ben található v.07.1 verziójában foglaltaknak, hozzáférhető és érvényes legyen a készítmény forgalomba helyezése előtt és mindaddig, amíg az forgalomban van.

Kockázatkezelési terv

A Forgalomba Hozatali Engedély Jogosultja kötelezi magát, hogy a Farmakovigilancia Tervben részletezett vizsgálatokat elvégzi, és további, a biztonságos gyógyszeralkalmazásra irányuló lépéseket tesz, melyek összhangban vannak a Forgalomba Hozatali Kérelem Kockázatkezelési Terv (RMP) Modul 1.8.2.-ben található 10. verziójában foglaltakkal és bármely ezt követő Kockázatkezelési Tervet érintő, a CHMP egyetértésével történő adatfrissítéssel.

A CHMP Irányelv humán gyógyszeralkalmazásokra vonatkozó Kockázatkezelési Rendszere alapján a soronkövetkező PSUR (Időszakos biztonságossági adatfrissítő jelentés) benyújtásával egyidőben az adatai tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv is benyújtandó.

Az adatok tekintetében frissített Kockázatkezelési Terv benyújtandó a következő esetekben is:

- Olyan új információ esetén, amely hatással lehet az aktuálisan elfogadott Biztonságossági Előírásra, Farmakovigilancia Tervre, vagy kockázat-minimalizálási tevékenységre
- A biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló újabb, meghatározó eredmények merülnek fel; ezen eredményeknek 60 napon belül elérhetőeknek kell lenniük.
- Az EMEA ezt indítványozza.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ, 25 mg – 14, 28, 84 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 25 mg filmtabletta
eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000 (14 filmtabletta)

EU/0/00/000/000 (28 filmtabletta)

EU/0/00/000/000 Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revolade 25 mg

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ, 50 mg – 14, 28, 84 (3 CSOMAGOLÁSBAN 28) TABLETTA

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 50 mg filmtabletta
eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

14 filmtabletta
28 filmtabletta
Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000 (14 filmtabletta)

EU/0/00/000/000 (28 filmtabletta)

EU/0/00/000/000 Gyűjtőcsomagolás, amely 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettát tartalmaz

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revolade 50 mg

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával– blue box nélkül – 25 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 25 mg filmtabletta
eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Egy gyűjtőcsomagolás része, amely 3, egyenként 28 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revolade 25 mg

A BELSŐ DOBOZON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Gyűjtőcsomagolás 84 (3 csomagolásban 28) filmtablettával – blue box nélkül – 50 mg filmtabletta

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 50 mg filmtabletta
eltrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg eltrombopag (eltrombopag-olamin formájában) filmtablettánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Egy gyűjtőcsomagolás része, amely 3, egyenként 28 filmtablettát tartalmazó csomagolásból áll.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELYSZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/000

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

revolade 50 mg

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 25 mg filmtabletta
eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A BUBORÉKFÓLIÁN VAGY A SZALAGFÓLIÁN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborékfólia

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Revolade 50 mg filmtabletta
eltrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

GlaxoSmithKline Trading Services Limited

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Revolade 25 mg filmtabletta

Revolade 50 mg filmtabletta

eltrombopag

Mielőtt elkezdené szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát vagy gyógyszerészét.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Revolade és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Revolade szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Revolade-ot?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Revolade-ot tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER A REVOLADE ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

A Revolade az úgynevezett *trombopoietin receptor agonista* gyógyszerek csoportjába tartozik. Alkalmazása segíti a vérlemezkék számának növelését a vérben. A vérlemezkék vörsejtek, melyek csökkentik vagy megakadályozzák a vérzést.

A Revolade egy vérzési rendellenesség, az úgynevezett *immun (idiopátiás) trombocitopéniás purpura* (ITP) kezelésére szolgál azoknál a felnőttnél (18 éves vagy idősebb) betegeknél, akiknek a lépét eltávolították, előzetesen kortikoszteroid vagy immunglobulin kezelést kaptak, és ezek a gyógyszerek nem voltak hatásosak. Az ITP-t a vérlemezkék alacsony száma (*trombocitopénia*) okozza. Az ITP-ben szenvedő embereknél megnő a vérzés kockázata, és a következő tüneteket tapasztalhatják: *petechia* (apró, gombostűfej nagyságú, egyenletes felszínű, kerek, vörös foltok a bőr alatt), véraláfutás, orrvérzés, ínyvérzés, továbbá, ha megvágják magukat, vagy megsérülnek, nem tudják elállítani a vérzést.

A Revolade olyan, korábban már kezelt felnőttnél (18 éves vagy idősebb) krónikus ITP-s betegeknél is alkalmazható, akiknél a lépeltávolítás nem végezhető el.

2. TUDNIVALÓK A REVOLADE SZEDÉSE ELŐTT

Ne szedje a Revolade-ot

- **ha allergiás (túlérzékeny)** az eltrombopagra vagy a Revolade egyéb összetevőjére (a 6. pontban, „Mit tartalmaz a Revolade” cím alatt felsorolva).
- **Beszélgje meg orvosával**, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

A Revolade fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, kezelőorvosának tudnia kell:

- ha Önnek **májproblémája** van. Nem kaphat Revolade-ot, kivéve, ha az orvos úgy látja, hogy a kezelés várható kedvező hatása nagyobb, mint a vérrögződés kockázata.
 - ha fennáll a **vérrögződés veszélye a vénákban és az artériákban**, vagy tud róla, hogy családjában gyakori a vérrögződés előfordulása. A vérrögződés veszélye fokozódhat a következő esetekben: ha Ön időskorú, ha hosszú ideje ágyhoz kötött, ha rákja (*rosszindulatú betegsége*) van, ha fogamzásgátló tablettát szed vagy hormonpótló kezelést kap, ha nemrégiben sebészeti beavatkozást végeztek Önnél vagy fizikai sérülés (*trauma*) érte, ha túlsúlyos (*elhízott*), ha dohányzik.
 - o Ha ezeknek a körülményeknek bármelyike érvényes Önre, kérjük, mondja el orvosának a kezelés megkezdése előtt.
 - ha **szürkehályogja** van (a szemlencse elhomályosodása)
- ➔ **Mondja el orvosának**, ha ezek bármelyike érvényes Önre.

Szürkehályog ellenőrzés

Orvosa javasolhatja, hogy a rutin szemészeti vizsgálat keretében a szürkehályog ellenőrzést is végezzék el.

Rendszeres vérvizsgálatokra lesz szüksége

Mielőtt elkezdené szedni a Revolade-ot, kezelőorvosa vérvizsgálatokat fog végezni a vérsejtek, köztük a vérlemezkék ellenőrzése céljából. Ezeket a vizsgálatokat időnként megismétlik, ameddig a gyógyszert szedi.

A Revolade megemelheti egyes, a máj károsodását jelző anyagok vérszintjét. A Revolade szedése előtt és alatt időről időre vért vesznek öntől a májfunkció ellenőrzése céljából. Lehet, hogy abba kell hagynia a Revolade szedését, ha ezeknek az anyagoknak a mennyisége nagyon megemelkedik, vagy ha májkárosodás tünetei mutatkoznak.

- ➔ **Azonnal mondja el orvosának**, ha májproblémák bármely alábbi jelét vagy tünetét tapasztalja:
- a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése (*sárgaság*)
 - szokatlanul sötét színű vizelet.

Ha abbahagyja a Revolade szedését, az alacsony vérlemezkeshám (*trombocitopénia*) valószínűleg néhány napon belül visszatér. Ha abbahagyja a Revolade szedését, rendszeresen ellenőrizni kell a vérlemezkeshámát, és kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a szükséges óvintézkedéseket.

Ha Önnek nagyon magas a vérlemezkesháma, ez fokozhatja a vérrögződés kockázatát, bár a vérrögződés előfordulhat normális, vagy akár alacsony vérlemezkeshám mellett is. Orvosa olyan Revolade adagot állít be Önnél, ami biztosítja, hogy vérlemezkesháma ne emelkedjen meg túlságosan.

- ➔ **Azonnal mondja el orvosának**, ha a vérrögződés bármely alábbi jelét vagy tünetét tapasztalja:

duzzanat, fájdalom, érzékenység az egyik lábban (*mélyvénás trombózis*)

hirtelen jelentkező légszomj, különösen, ha heves mellkasi fájdalommal és/vagy gyors légzéssel jár együtt (*tüdőembólia*)

hasi fájdalom, a has megnagyobbodása, véres széklet (*portális véna trombózis*)

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha újakat kezd el szedni. Ide tartoznak a gyógynövény készítmények vagy a vény nélkül kapható gyógyszerek is.

Egyes naponta szedett gyógyszerek, beleértve a vénköteles és vén nélküli készítményeket és ásványi anyagokat is, **kölcsönhatásba lépnek a Revolade-dal**. Ezek közé tartoznak:

- a savlekötő gyógyszerek, amelyek **emésztési zavarok, gyomorégés vagy gyomorfekély** kezelésére szolgálnak
- a sztatinoknak nevezett gyógyszerek, amelyek a **koleszterinszint csökkentésére** szolgálnak
- ásványi anyagok, mint a vas, a kalcium, a magnézium, az alumínium, a szelén és a cink, amelyek **vitamin- és ásványi anyag-pótló készítményekben** fordulhatnak elő
- a **rák** kezelésében alkalmazott gyógyszerek, például a metotrexát és a topotekán

A savlekötők, vitaminok és ásványi anyag-pótlók alkalmazásával kapcsolatos további információkért lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a Revolade-ot?”.

→ **Tájékoztassa orvosát**, ha ezek közül valamelyiket szedi. Közülük néhány nem alkalmazható együtt a Revolade-dal, vagy esetleg módosítani kell az Ön adagját, vagy módosítani kell a bevételük idejét. Kezelőorvosa megnézi az Ön által szedett gyógyszereket, és megfelelő helyettesítő kezelést javasol, ha szükséges.

Ha a vérrögződés megelőzésére kapott gyógyszereket is szed (*antikoagulánsok vagy vérlemezkegátló kezelés*), nagyobb a vérzés kockázata. Orvosa ezt meg fogja Önnel beszélni. Ha kortikoszteroidokat, danazol és/vagy azatioprint szed, lehet, hogy ezek adagját csökkenteni kell, vagy szedésüket abba kell hagyni a Revolade egyidejű alkalmazása esetén.

A Revolade egyidejű alkalmazása bizonyos ételekkel vagy italokkal

A Revolade nem vehető be tejterméket tartalmazó ételekkel vagy italokkal, mivel a gyógyszer felszívódását a tejtermékekben levő kalcium befolyásolja. A részletekért lásd 3. pont, „Hogyan kell szedni a Revolade-ot?”.

Terhesség és szoptatás

Ne alkalmazza a Revolade-ot, ha terhes, kivéve, ha kezelőorvosa ezt kifejezetten javasolja. A Revolade hatása terhességben nem ismert.

- **Mondja el orvosának, ha terhes**, vagy terhességet tervez.
- **Használjon megbízható fogamzásgátló módszert** mialatt a Revolade-ot szedi, hogy elkerülje a teherbeesést.
- **Ha a Revolade-dal végzett kezelés során teherbe esik**, tájékoztassa kezelőorvosát.

Ne szoptasson, mialatt a Revolade-ot szedi. Nem ismert, hogy a Revolade kiválasztódik-e az anyatejbe.

- **Ha szoptat**, vagy szoptatást tervez, tájékoztassa orvosát.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Revolade gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták.

3. HOGYAN KELL SZEDNI A REVOLADE-OT?

A Revolade-ot mindig az orvos által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mennyit kell bevenni

A szokásos kezdő adag naponta egy 50 mg-os Revolade tabletta. Kelet-ázsiai származású emberek (kínaiak, japánok, tajvaniak vagy koreaiak) kezelését esetleg **alacsonyabb, 25 mg-os adaggal** kell kezdeni.

A tablettát egészben, kevés vízzel kell lenyelni.

A Revolade hatásának kialakulásához 1-2 hétre lehet szükség. Az Ön Revolade-kezelésre adott választól függően orvosa javasolhatja a napi adag módosítását.

A Revolade nem javasolt 18 évesnél fiatalabb betegek számára, mivel biztonságossága és hatásossága nem bizonyított.

Mikor kell bevenni

Ne vegye be a Revolade-ot 4 órán belül az alábbiak előtt vagy után:

- **tejterméket tartalmazó ételek,** például sajt, vaj, joghurt vagy fagylalt
- **tej vagy tejes turmixok,** tejjel, joghurttal vagy tejszínnel készült italok,
- **savlekötők,** amelyek az emésztési zavarok kezelésére szolgáló gyógyszerek
- **egyres ásványianyag- és vitamin-pótló készítmények,** beleértve a vasat, a kalciumot, a magnéziumot, az alumíniumot, a szelént és a cinket.

Ha mégis ezt teszi, a gyógyszer nem fog megfelelően felszívódni a szervezetébe.

Kérjen további tájékoztatást orvosától a megfelelő ételekkel kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Revolade-ot vett be

Azonnal forduljon orvoshoz vagy gyógyszerészhez. Lehetőség szerint mutassa meg nekik a dobozt vagy ezt a betegtájékoztatót.

Ajánlott Önt megfigyelés alatt tartani, hogy nem jelentkeznek-e a mellékhatásokra utaló tünetek vagy panaszok, és hogy adott esetben haladéktalanul megkaphassa a megfelelő kezelést.

Ha elfelejtette bevenni a Revolade-ot

A megszokott időben vegye be a következő adagot. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha abbahagyja a Revolade szedését

Ne hagyja abba a Revolade szedését anélkül, hogy megbeszélte volna kezelőorvosával. Ha orvosa azt javasolja, hogy hagyja abba a kezelést, négy hétig minden héten ellenőrizni fogják a vérlemezkeszámát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így a Revolade is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Vérzés, miután abbahagyta a kezelést

A Revolade abbahagyása után két héten belül az Ön vérlemezkeszáma rendszerint visszaesik a Revolade szedésének elkezdése előtti értékre. Az alacsonyabb vérlemezkeszám fokozhatja a vérzés kockázatát. Miután abbahagyta a Revolade szedését, orvosa legalább 4 hétig ellenőrizni fogja az Ön vérlemezkeszámát.

➔ **Mondja el orvosának,** ha a Revolade abbahagyása után véraláfutásokat vagy vérzést tapasztal.

Csontvelő problémák

Az ITP-ben szenvedő betegeknek csontvelő-problémái lehetnek. A Revolade-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezt a problémát. A csontvelő elváltozásaira a rossz vérképeredményekből derülhet fény. A Revolade-kezelés alatt orvosa olyan vizsgálatokat is elvégezhet, melyek segítségével közvetlenül ellenőrizni tudja a csontvelőt.

Magas vérelemezkeszám

Orvosa a kezelés során ellenőrizni fogja az Ön vérelemezkeszámát. Ha a vérelemezkeszám túl magasra emelkedik, lehet, hogy módosítani kell a Revolade adagját, vagy esetleg abba kell hagynia a szedését.

A vérrögképződés nagyobb kockázata

Az ITP-ben szenvedő betegnél nagyobb a vérrögképződés kockázata, és a Revolade-hoz hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják ezt a problémát.

Ha vérrögképződés jeleit vagy tüneteit tapasztalja, például:

duzzanat, fájdalom, érzékenység az egyik lábban (*mélyvénás trombózis*)

hirtelen jelentkező légszomj, különösen, ha heves mellkasi fájdalommal és/vagy gyors légzéssel jár együtt (*tüdőembólia*)

hasi fájdalom, a has megnagyobbodása, véres széklet (*portális véna trombózis*)

□ **Azonnal tájékoztassa orvosát.**

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül több mint 1-nél** jelentkezhetnek

- fejfájás

Gyakori mellékhatások

Ezek **10 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek

- alvászavar (*álmatlanság*)
- székrekedés, gyomorfájdalom
- émelygés (*hányinger*)
- hasmenés
- a szemlencse elhomályosodása (*szürkehályog*)
- száraz szem
- a bilirubin (egy májban termelt anyag) szintjének emelkedése (*hiperbilirubinémia*)
- a máj helytelen működése (*abnormális májfunkció*)
- szokatlan hajhullás vagy -ritkulás (*alopécia*)
- bőrkiütés
- viszketés (*pruritusz*)
- ízületi fájdalom (*artralgia*)
- izomfájdalom (*mialgia*), izomgörcs
- csontfájdalom
- energiahiány (fáradtság)
- a kezek vagy a lábak bizsergése vagy zsibbadása (*pareztézia*)
- a kéz, a boka vagy a láb megduzzadása (*perifériás ödéma*)

Vérvizsgálattal kimutatható gyakori mellékhatások:

- májenzimek (*aszpartát- és alanin-transzaminázok*) szintjének emelkedése
- a *bilirubin* (egy, a májban termelt anyag) szintjének emelkedése
- a fehérjék szintjének megemelkedése

Nem gyakori mellékhatások

Ezek **100 beteg közül legfeljebb 1-nél** jelentkezhetnek

- a vérkeringés akadálya a szív egy részében (*akut szívinfarktus*)
- egy ér hirtelen elzáródása vérrögképződés következtében (*embólia*)
- hirtelen légszomj, különösen, ha éles mellkasi fájdalom és/vagy gyors légzés kíséri (*tüdőembólia*)
- a tüdő egy része nem működik, a tüdő verőér elzáródása miatt (*tüdő-infarktus*)
- gyorsabb szívverés (*tahikardia*), szívdobogásérzés, gyors vagy szabálytalan szívverés, a bőr kékes elszíneződése (*cianózis*), magas vérnyomás (*hipertónia*)
- egy visszér begyulladás (*felületes tromboflebitisz*)
- vérrel teli helyi duzzanat egy vérér sérülése következtében (*hematóma*)
- torokfájás vagy kellemetlen érzés nyelés közben, tüdő-, arcüreg-, mandula-, orr és torokgyulladás
- étvágytalanság (*anorexia*)

- az ízületek fájdalmas megduzzadása, amit a húgysav (egy ételek lebomlásakor keletkező anyag) okoz (*köszvény*)
- alvási problémák, szorongás, depresszió, az érdeklődés hiánya, hangulatváltozások
- szédülés, álmoság, egyensúlyzavar, ízérzési zavar, beszédzavar és idegműködési zavarok, migrén, remegés (*tremor*)
- májporblémák, köztük a májban termelt anyagok (enzimek) szintjének emelkedése, a májban termelt, a táplálék megemésztését segítő epe áramlásának akadályozottsága (*kolesztázis*)
- szemproblémák, köztük homályos vagy kevésbé tiszta látás
- fülfájás, forgó érzés (*vertigó*)
- köhögés, orr-, torok-, arcüreg-problémák, légzési problémák alvás közben
- emésztőrendszeri problémák, köztük hányás, a gyomor fájdalmas felpuffadása, szelek, gyakori bélmozgás, elszíneződött széklet, aranyeres csomók, száraz vagy fájdalmas szájnyálkahártya, emésztési zavar, érzékeny nyelv, ínyvérzés, orrvérzés
- bőrelváltozások, köztük erős izzadás, viszkető, göbös kiütés, vörös foltok, a bőr küllemének megváltozása
- izomgyengeség, kar- és lábfájás, nehézségérzés
- veseproblémák, köztük vesegyulladás, nagy mennyiségű éjszakai vizeletürítés
- általános rossz közérzet, magas testhőmérséklet, mellkasi fájdalom, véraláfutások

Vérvizsgálattal kimutatható nem gyakori mellékhatások:

- a vörösvértestek számának csökkenése (*vérszegénység*), a fehérvérsejtek és a vérlemezkék számának csökkenése
- változások a vér összetételében
- a húgysav-, a kalcium- és a káliumszintek változása

Ha mellékhatást észlel

- ➔ **Mondja el orvosának vagy gyógyszerészének**, ha bármely mellékhatás súlyossá vagy zavaróvá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel.

5. HOGYAN KELL A REVOLADE-OT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékfólián feltüntetett lejárati idő után ne szedje a Revolade-ot.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

A gyógyszereket nem szabad a szennyvízzel vagy a háztartási hulladékkal együtt megsemmisíteni. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy sürgősen váltott gyógyszereit miként semmisítse meg. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz a Revolade

25 mg filmtabletta

A Revolade hatóanyaga az eltrombopag-olamin. Minden filmtabletta 25 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában.

Egyéb összetevők: hipromellóz, makrogol 400, magnézium-sztearát, mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, poliszorbát 80, povidon (K30), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, titán-dioxid (E171).

50 mg filmtabletta

A Revolade hatóanyaga az eltrombopag-olamin. Minden filmtabletta 50 mg eltrombopagot tartalmaz eltrombopag-olamin formájában.

Egyéb összetevők: hipromellóz, vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172), makrogol 400, magnézium-sztearát, mannit (E421), mikrokristályos cellulóz, povidon (K30), A típusú karboximetil-keményítő-nátrium, titán-dioxid (E171).

Milyen a Revolade készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

A Revolade 25 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, fehér színű, filmbevonatú tabletták, az egyik oldalán mélynyomású „GS NX3” és „25” jelzéssel.

A Revolade 50 mg filmtabletta kerek, mindkét oldalán domború felületű, barna színű, filmbevonatú tabletták, az egyik oldalán mélynyomású „GS UFU” és „50” jelzéssel.

Alumínium buborékfólia csomagolásban, 14 vagy 28 filmtablettát tartalmazó dobozban vagy 84 (3 × 28) filmtablettát tartalmazó gyűjtőcsomagolásban kapható.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A fogalombahozatali engedély jogosultja

GlaxoSmithKline Trading Services Ltd
6900 Cork Airport Business Park
Kinsale Road
Cork
Írország

Gyártó

Glaxo Operations UK Ltd (trading as Glaxo Wellcome Operations)
Priory Street, Ware
Hertfordshire, SG12 0DJ
Nagy-Britannia

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OÜ
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél.: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Sími: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 39 70 00

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma {ÉÉÉÉ/HH}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.