

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

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

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 12,5 mg eltrombopag.

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett (ca. 7,9 mm i diameter) gravert med 'GS MZ1' og '12,5' på den ene siden.

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

Hvit, rund, bikonveks filmdrasjert tablett (ca. 10,3 mm i diameter) gravert med 'GS NX3' og '25' på den ene siden.

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

Brun, rund, bikonveks filmdrasjert tablett (ca. 10,3 mm i diameter) gravert med 'GS UFU' og '50' på den ene siden.

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

Lyserød, rund, bikonveks filmdrasjert tablett (ca. 10,3 mm i diameter) gravert med 'GS FFS' og '75' på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revolade er indisert til behandling av voksne pasienter med primær immun trombocytopeni (ITP) som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med primær immun trombocytopeni (ITP) som varer 6 måneder eller lengre fra diagnosetidspunkt og som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indisert for behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon, hvor graden av trombocytopeni er hovedårsaken som hindrer initiering eller begrenser muligheten for å opprettholde optimal interferon-basert behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Revolade er indisert hos voksne pasienter med ervervet alvorlig aplastisk anemi som enten er refraktære overfor tidligere immunosuppressiv behandling eller som allerede er omfattende behandlet og uegnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med eltrombopag skal initieres og skje under tilsyn av lege med erfaring fra behandling av hematologiske sykdommer eller med håndtering av kronisk hepatitt C og tilhørende komplikasjoner.

Dosering

Dosering av eltrombopag må tilpasses individuelt basert på pasientens blodplatetall. Målet med behandlingen skal ikke være å normalisere blodplatetallet.

Pulver til mikstur, suspensjon, kan gi høyere eksponering av eltrombopag enn tablettformuleringen (se pkt. 5.2). Ved bytte mellom tablett og pulver til mikstur, suspensjon, bør blodplatetallet overvåkes ukentlig i 2 uker.

Immun (primær) trombocytopeni

Bruk lavest mulig dose eltrombopag for å oppnå og vedlikeholde et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter. Dosejusteringer er basert på respons av blodplatetallet. Eltrombopag må ikke brukes for å normalisere blodplatetallet. Generelt i kliniske studier ble et økt blodplatetall observert i løpet av 1-2 uker etter eltrombopag-initiering som deretter ble redusert i løpet av 1-2 uker etter seponering.

Voksne og pediatrisk populasjon i alderen 6 til 17 år

Den anbefalte startdosen for eltrombopag er 50 mg én gang daglig. For pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav bør eltrombopag initieres ved en redusert dose på 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon i alderen 1 til 5 år

Anbefalt startdose av eltrombopag er 25 mg én gang daglig.

Monitorering og dosejustering

Etter initiering av eltrombopag, må dosen justeres for å oppnå og beholde et blodplatetall på $\geq 50\ 000$ /mikroliter, som er nødvendig for å redusere risikoen for blødninger. En daglig dose på 75 mg må ikke overskrides.

Klinisk hematologi og levertester bør monitoreres regelmessig i løpet av terapi med eltrombopag og doseregimet for eltrombopag bør justeres basert på blodplatetall som beskrevet i tabell 1. Under terapi med eltrombopag skal fullstendige blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod vurderes ukentlig inntil et stabilt blodplatetall ($\geq 50\ 000$ /mikroliter i minst 4 uker) er oppnådd. Deretter skal det månedlig utføres komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod.

Tabell 1 Dosejustering av eltrombopag hos ITP-pasienter

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers terapi	Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 75 mg/dag*.
≥ 50 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag og/eller samtidig ITP-behandling for å beholde blodplatetallet på et nivå som unngår eller reduserer blødning.
> 150 000/mikroliter til ≤ 250 000/mikroliter	Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer*.
> 250 000/mikroliter	Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 25 mg.

* For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang annenhver dag, øk dosen til 25 mg én gang daglig.

♦ For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang daglig, bør en dosering på 12,5 mg én gang daglig vurderes eller alternativt en dose på 25 mg én gang annenhver dag.

Eltrombopag kan administreres sammen med andre medisiner mot ITP. Doseregimet for samtidig administrerte medisiner mot ITP bør justeres som medisinsk passende, for å unngå overdreven økning i blodplatetall under terapi med eltrombopag.

Det er nødvendig å vente minst 2 uker med å vurdere effekt av dosejustering på blodplaterespons før neste dosejustering vurderes.

Standard dosejustering for eltrombopag, enten økning eller reduksjon, er 25 mg én gang daglig.

Seponering

Behandling med eltrombopag skal seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å hindre klinisk signifikant blødning etter 4 uker med eltrombopagterapi ved 75 mg én gang daglig.

Pasienten skal jevnlig evalueres klinisk, og behandlende lege må avgjøre på individuell basis om behandlingen skal fortsette. Hos ikke-splenektomerte pasienter bør dette inkludere en utredning i forhold til splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er mulig etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C (HCV) assosiert trombocytopeni

Når eltrombopag administreres i kombinasjonsbehandling med antivirale legemidler, bør det henvises til preparatomtalen til det respektive legemidlet som administreres samtidig for fullstendige administrasjonsdetaljer samt annen relevant sikkerhetsinformasjon eller kontraindikasjoner.

I kliniske studier begynte blodplatetallet vanligvis å øke innen 1 uke etter oppstart med eltrombopag. Formålet med behandlingen med eltrombopag bør være å oppnå minimalt blodplatenivå nødvendig for å initiere antiviral behandling, i samsvar med kliniske anbefalinger. I løpet av den antivirale behandlingen bør formålet være å opprettholde blodplatetallet på et nivå som forhindrer risiko for komplikasjoner relatert til blødning, normalt rundt 50 000-75 000/mikroliter. Blodplatetall > 75 000/mikroliter bør unngås. Lavest mulige dose eltrombopag for å oppnå riktig nivå bør brukes. Dosejusteringer er basert på respons av blodplatetallet.

Initialt doseregime

Startdosen for eltrombopag bør være 25 mg én gang daglig. Ingen doseringsjusteringer er nødvendig for HCV-pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav eller for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Monitorering og dosejustering

Eltrombopagdosen kan økes med 25 mg hver 2. uke for å oppnå blodplatetallet som er nødvendig for å initiere antiviral behandling. Monitorer blodplatetallet hver uke før antiviral behandlingsinitiering. Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet reduseres så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås (se tabell 2).

Under den antivirale behandlingen bør eltrombopagdosen justeres som nødvendig for å unngå dosereduksjoner av peginterferon på grunn av redusert blodplatetall som kan utsette pasientene for økt risiko for blødning (se tabell 2). Monitorer blodplatetallet hver uke under antiviral behandling inntil et stabilt blodplatetall er oppnådd. Komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod bør deretter utføres månedlig. Dosereduksjon på 25 mg av den daglige dosen skal vurderes dersom blodplatetallet overstiger det nødvendige nivået. Det anbefales å vente 2 uker med å vurdere effekten av denne dosejusteringen og eventuelle senere dosejusteringer.

En dose på 100 mg én gang daglig må ikke overskrides.

Tabell 2 Dosejustering av eltrombopag hos HCV-pasienter under antiviral behandling

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling	Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 100 mg/dag.
≥ 50 000/mikroliter til ≤ 100 000/mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag nødvendig for å unngå dosereduksjon av peginterferon
> 100 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter	Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer*.
> 150 000/mikroliter	Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 25 mg*.

* For pasienter som bruker 25 mg eltrombopag én gang daglig bør det vurderes å re-initiere en dosering på 25 mg annenhver dag.

♦ Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet falle så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås.

Seponering

Behandling med eltrombopag bør seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å initiere antiviral behandling etter 2 uker med eltrombopag-behandling ved 100 mg én gang daglig.

Behandling med eltrombopag bør avsluttes ved seponering av den antivirale behandlingen hvis det ikke er begrunnet av andre årsaker. Overdreven respons på blodplatetallet (som diskutert i tabell 2) eller viktige, unormale leverenzymverdier nødvendiggjør også seponering.

Alvorlig aplastisk anemi

Initialt doseregime

Anbefalt startdose for eltrombopag er 50 mg én gang daglig. En redusert startdose på 25 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.2). Behandling bør ikke initieres dersom pasienten har eksisterende cytogenetiske abnormaliteter i kromosom 7.

Monitorering og dosejustering

Hematologiske responser krever dosetitrering, generelt opp til 150 mg, og kan ta inntil 16 uker etter oppstart av eltrombopag (se pkt. 5.1). Dosen av eltrombopag bør justeres med 50 mg hver 2. uke for å oppnå blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter. For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang daglig bør dosen økes til 50 mg én gang daglig før dosen økes med 50 mg. Daglig dose må ikke overskride 150 mg. Klinisk hematologi og levertester bør monitoreres regelmessig under hele behandlingen med eltrombopag og doseregimet for eltrombopag bør justeres basert på blodplatetall som beskrevet i tabell 3.

Tabell 3 Dosejusteringer av eltrombopag hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling	Øk daglig dose med 50 mg til maksimalt 150 mg /dag Pasienter som tar 25 mg én gang daglig bør øke dosen til 50 mg én gang daglig før de øker dosemengden med 50 mg.
$\geq 50\,000$ /mikroliter til $\leq 150\,000$ /mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag nødvendig for å opprettholde blodplatetall.
> 150 000/mikroliter til $\leq 250\,000$ /mikroliter	Reduser daglig dose med 50 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer.
> 250 000/mikroliter	Stopp behandling med eltrombopag i minst 1 uke Så snart blodplatetallet er $\leq 100\,000$ /mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 50 mg.

Nedtrapping av trilineær (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) respondere

For pasienter som oppnår en trilineær respons, inkludert uavhengighet av transfusjon som varer i minst 8 uker, kan eltrombopagdosen reduseres med 50 %.

Dersom verdiene er stabile etter 8 uker med redusert dose, må eltrombopag seponeres og blodplateverdiene monitoreres. Dersom blodplateverdiene faller til < 30 000/mikroliter, hemoglobin faller til < 9 g/dl eller absolutt antall nøytrofile (ANC) < $0,5 \times 10^9/l$, kan siste effektive dose med eltrombopag startes opp igjen.

Seponering

Dersom det ikke forekommer noen hematologisk respons etter 16 uker med eltrombopagbehandling, bør behandlingen seponeres. Dersom nye cytogenetiske abnormaliteter oppdages, må det vurderes om det er hensiktsmessig å fortsette med eltrombopag (se pkt. 4.4 og 4.8). Overdreven respons på blodplatetallet (som beskrevet i tabell 3) eller viktige unormale leverenzymverdier nødvendiggjør også seponering av eltrombopag (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen.

Dersom bruken av eltrombopag er vurdert som nødvendig hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon skal startdosen være 25 mg én gang daglig. Etter oppstart av eltrombopag til pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man avvete 3 uker før dosen økes.

Ingen dosejustering er nødvendig for trombocytopenie pasienter med kronisk HCV og lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≤ 6). For kronisk HCV-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi med nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Etter oppstart av eltrombopag til pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man avvete 2 uker før dosen økes.

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert leverdekompensasjon og tromboemboliske hendelser (TEE) hos trombocytopenie pasienter med avansert kronisk leversykdom behandlet med eltrombopag, enten ved forberedelse til invasive prosedyrer eller hos HCV-pasienter som undergår antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos ITP-pasienter som er 65 år og eldre og ingen klinisk erfaring hos ITP-pasienter over 85 år. I de kliniske studiene av eltrombopag ble det totalt sett ikke observert klinisk signifikante forskjeller i sikkerhet mellom pasienter som var minst 65 år og yngre pasienter. Andre rapporterte kliniske erfaringer har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter, men det kan ikke utelukkes høyere sensitivitet hos enkelte eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos HCV-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi over 75 år. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Øst-/sørøst-asiatiske pasienter

For voksne og pediatriske pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav, inkludert de med nedsatt leverfunksjon, bør startdosen på eltrombopag være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasientens blodplatetall skal fortsatt monitoreres og standard kriterier for dosejustering skal følges.

Pediatrisk populasjon

Revolade er ikke anbefalt til barn under 1 år med ITP på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt. Sikkerhet og effekt av eltrombopag er ikke blitt klarlagt hos barn og ungdom (< 18 år) med kronisk HCV-relatert trombocytopeni eller alvorlig aplastisk anemi. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som syrenøytraliserende, melkeprodukter (eller andre matvarer som inneholder kalsium), eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer (f.eks. jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink) (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor eltrombopag eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert potensielt fatal hepatisk dekompensasjon og tromboemboliske hendelser hos trombocytopenie HCV-pasienter med avansert kronisk leversykdom, som definert ved lave albuminnivåer ≤ 35 g/l eller "model for end stage liver disease" (MELD) score ≥ 10 ved behandling med eltrombopag i kombinasjon med interferonbasert behandling. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Behandling med eltrombopag hos disse pasientene bør kun initieres av leger som har erfaring med håndtering av avansert HCV og kun hvis risikoen ved trombocytopeni eller antiviral behandlingsutsettelse nødvendiggjør intervensjon. Disse pasientene må monitoreres nøye hvis behandlingen anses som klinisk indisert.

Kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler godkjent for behandling av kronisk hepatitt C infeksjon.

Risiko for hepatotoksisitet

Administrering av eltrombopag kan forårsake unormal leverfunksjon og alvorlig levertoksisitet, som kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Måling av alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i serum før oppstart av terapi med eltrombopag skal utføres annenhver uke under dosejusteringsfasen, og månedlig etter etablering av stabil dose. Eltrombopag hemmer UGT1A1 og OATP1B1 som kan føre til indirekte hyperbilirubinemi. Ved forhøyet bilirubin bør fraksjonering utføres. Abnormal serum lever-test skal vurderes med gjentatt testing innen 3–5 dager. Dersom abnormale testresultater er bekreftet, skal serum levertester monitoreres til abnormaliteten går over, stabiliseres, eller returnerer til baseline nivå. Seponer eltrombopag dersom ALAT-nivået øker (≥ 3 ganger øvre normalgrense [$\times$ ULN] hos pasienter med normal leverfunksjon, eller $\geq 3 \times$ baseline eller $> 5 \times$ ULN, den verdien som er lavest, hos pasienter med forhøyede transaminaser før behandling) og er:

- progressiv, eller
- vedvarende i ≥ 4 uker, eller
- opptrer sammen med økt direkte bilirubin, eller
- opptrer sammen med kliniske symptomer på leverskade eller bevis for hepatisk dekompensasjon

Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med leversykdom. Det bør brukes en lavere startdose av eltrombopag hos ITP-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Tett oppfølging er nødvendig ved administrering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Leverdekompensasjon hos pasienter med kronisk hepatitt C: Monitorering er nødvendig hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline.

Kroniske HCV-pasienter med levercirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV, forekom leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD score ≥ 10 ved baseline, var det 3 ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde SVR sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon. Se den respektive preparatomtalen til interferon for seponeringskriterier. Eltrombopag bør avsluttes hvis antiviral behandling seponeres som følge av leverdekompensasjon.

Trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenes pasienter med HCV som fikk interferonbasert behandling (n = 1 439), forekom TEE hos 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasienter (1 %) behandlet med placebo. Rapporterte trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner inkluderte både venøse og arterielle hendelser. Størstedelen av TEEene var ikke alvorlig og ble behandlet innen studieslutt. Portvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo). Ingen spesifikk tidsmessig sammenheng mellom behandlingsstart og TEE-hendelse ble observert. Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveieelse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasientene skal monitoreres nøye for tegn og symptomer på TEE.

Det er funnet økt risiko for TEE hos pasienter med kronisk leversykdom (CLD) som var behandlet med 75 mg eltrombopag én gang daglig i 2 uker som forberedelse for invasive prosedyrer. Seks av 143 (4 %) voksne pasienter med CLD som fikk eltrombopag fikk TEE (alle i portvenesystemet), og to av de 145 (1 %) pasientene i placebogruppen fikk TEE (ett tilfelle i portvenesystemet og ett hjerteinfarkt). 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag opplevde den trombotiske komplikasjonen ved blodplatetall $> 200\,000$ /mikroliter og innen 30 dager etter siste dose eltrombopag. Eltrombopag er ikke indisert for behandling av trombocytopeni hos pasienter med kronisk leversykdom som forberedelse til invasive prosedyrer.

I kliniske studier av eltrombopag mot ITP ble det observert tromboemboliske hendelser ved lave og normale blodplatetall. Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme inkludert, men ikke begrenset til arvede (f.eks. Faktor V Leiden) eller ervervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipidsyndrom), høy alder, pasienter med lengre perioder med immobilisering, maligne tilstander, prevensjonsmidler og hormonerstatningsterapi, operasjon/traumer, overvekt og røyking. Blodplatetallet skal overvåkes nøye og dosereduksjon eller seponering av eltrombopag må vurderes hvis blodplatetallet overskrider målnivået (se pkt. 4.2). Nytte-risiko-balansen skal vurderes hos pasienter som har risiko for TEE uansett etiologi.

Ingen tilfeller av TEE ble identifisert i en klinisk studie av refraktær alvorlig aplastisk anemi. Risikoen for slike tilfeller kan imidlertid ikke utelukkes hos denne pasientpopulasjonen, som følge av begrenset antall eksponerte pasienter. Ettersom den høyeste godkjente dosen er indisert for pasienter med alvorlig aplastisk anemi (150 mg/dag) og på grunn av reaksjonens natur, kan TEE forventes hos denne pasientpopulasjonen.

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen. Dersom behandling vurderes som nødvendig må det utvises forsiktighet ved administrering av eltrombopag til ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.8).

Blødninger etter seponering av eltrombopag

Det er sannsynlig at trombocytopeni residiverer etter seponering av eltrombopagbehandlingen. Etter seponering av eltrombopag returnerer blodplatetallet tilbake til baseline-nivå innen to uker hos de fleste pasientene. Dette øker risikoen for blødninger, og i noen tilfeller kan dette føre til blødninger. Denne risikoen er økt hvis eltrombopagbehandlingen seponeres mens antikoagulatia eller blodfortynnende legemidler gis. Dersom eltrombopag seponeres anbefales det at ITP-behandlingen gjenopptas i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling. Ytterligere medisinsk støtte kan inkludere seponering av antikoagulantia og/eller blodfortynnende terapi, reversering av antikoagulering, eller trombocyttransfusjon. Blodplatetallet må overvåkes ukentlig i 4 uker etter seponering av eltrombopag.

En høyere forekomst av gastrointestinal blødning (inkludert alvorlige og fatale tilfeller) er rapportert etter seponering av peginterferon, ribavirin og eltrombopag i HCV kliniske studier. Etter seponering av behandling bør pasientene monitoreres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

Dannelse av benmargsretikulin og risiko for benmargsfibrose

Eltrombopag kan øke risiko for utvikling av retikulinfiber i benmarg. Som for andre trombopoietin-reseptor (TPO-R)-agonister, er det ikke enda klarlagt hvilken relevans disse funnene har.

Før oppstart av eltrombopag skal utstryk av perifert blod undersøkes nøye for å fastslå baseline-nivå av cellulære morfologiske abnormaliteter. Etter identifisering av stabil dose for eltrombopag, skal det månedlig tas fullstendig blodtelling (FBC) med differensialtelling av hvite blodceller (WBC). Hvis det oppdages umodne eller dysplastiske celler, må utstryk av perifert blod undersøkes for nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter (f.eks. "teardrop" og røde blodceller med kjerne, umodne hvite blodceller) eller cytopeni(er). Hvis pasienten utvikler nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter eller cytopeni(er), seponer eltrombopag og vurder benmargsbiopsi, inkludert fibrosefarging.

Progresjon av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

Det er en teoretisk mulighet at TPO-R-agonister kan stimulere progresjonen av eksisterende maligne hematologiske tilstander som MDS. TPO-R-agonister er vekstfaktorer som fører til trombopoietisk stamcelleekspansjon, differensiering og blodplateproduksjon. TPO-R uttrykkes hovedsakelig på overflaten til cellene i den myeloide cellelinjen.

I kliniske studier med en TPO-R-agonist hos pasienter med MDS er det observert tilfeller av forbigående økning i antall blastceller samt rapporterte tilfeller av MDS-sykdomsprogresjon til akutt myeloid leukemi (AML).

Diagnosen ITP eller alvorlig aplastisk anemi hos voksne og eldre skal bekreftes ved å utelukke andre kliniske tilstander som kan forårsake trombocytopeni, spesielt må en MDS-diagnose utelukkes. Det bør vurderes å ta en benmargsbiopsi i løpet av sykdomsutviklingen og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år og hos pasienter med systemiske symptomer og unormale tegn som f.eks. økt antall perifere blastceller.

Effekt og sikkerhet av Revolade ved behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS har ikke blitt fastslått. Med unntak av kliniske studier skal ikke Revolade brukes til behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS.

Cytogenetiske abnormaliteter og progresjon til MDS/AML hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi

Cytogenetiske abnormaliteter forekommer som kjent hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Det er ikke kjent om eltrombopag øker risikoen for cytogenetiske abnormaliteter hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. I kliniske fase II-studier av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag, med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 17,1 % av voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag ved en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % av voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

I kliniske studier med eltrombopag på alvorlig aplastisk anemi, ble 4 % av pasientene (5/133) diagnostisert med MDS. Mediantiden til diagnose var 3 måneder fra start av eltrombopagbehandling.

For alvorlig aplastisk anemi-pasienter refraktære overfor eller omfattende behandlet med tidligere immunosuppressiv behandling, er benmargsundersøkelse med aspirasjon for cytogenetikk anbefalt før initiering av eltrombopag, etter 3 måneder med behandling og 6 måneder etter det. Dersom nye cytogenetiske abnormaliteter oppdages, må det vurderes om det er hensiktsmessig å fortsette med eltrombopag.

Okulære forandringer

I toksikologistudier av eltrombopag ble det observert katarakt hos gnagere (se pkt. 5.3). I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenes pasienter med HCV som fikk interferonbehandling (n = 1 439) ble progresjon av eksisterende baseline katarakt eller tilfeller av katarakt rapportert hos 8 % i eltrombopag-gruppen og 5 % i placebogruppen. Retinablødninger (overveiende grad 1 eller 2) er rapportert hos HCV-pasienter som fikk interferon, ribavirin og eltrombopag (2 % i eltrombopag-gruppen og 2 % i placebogruppen). Blødningene forekom på overflaten av retina (preretina), under retina (subretina) eller innenfor retinavevet. Rutinemessig, oftalmologisk monitorering av pasienter er anbefalt.

QT/QTc-forlengelse

En QTc-studie hos friske frivillige som fikk 150 mg eltrombopag pr. dag viste ingen klinisk signifikant effekt på hjerterepolarisering. Forlengelse av QTc-intervallet er rapportert i kliniske studier hos pasienter med ITP og trombocytopenes pasienter med HCV. Den kliniske signifikansen for disse hendelsene med QTc-forlengelse er ikke kjent.

Tap av respons til eltrombopag

Tap av respons eller mangel på å opprettholde blodplaterespons med eltrombopagbehandling innenfor det anbefalte doseområdet, må etterfølges av undersøkelse av forårsakende faktorer, inkludert økt benmargsretikulinn.

Pediatrik populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene for ITP over gjelder også for den pediatrike populasjonen.

Påvirkning på laboratorietester

Eltrombopag har sterk farge og kan derfor potensielt påvirke noen laboratorietester. Misfarging av serum og påvirkning på totalbilirubin- og kreatinintester har vært rapportert hos pasienter som brukte Revolade. Dersom laboratorieresultater og kliniske observasjoner ikke samsvarer, kan en ny test ved bruk av en annen metode være til hjelp for vurdere validiteten til resultatet.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver filmdrasjerte tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av eltrombopag på andre legemidler

HMG-CoA-reduktasehemmere

Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 5 dager sammen med en enkelt dose på 10 mg av OATP1B1 og BCRP- substratet rosuvastatin til 39 friske frivillige personer, økte rosuvastatin plasma C_{max} med 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) og $AUC_{0-\infty}$ med 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Det er også forventet interaksjon med andre HMG-CoA-reduktasehemmere som atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når eltrombopag gis sammen med statiner, bør det vurderes å redusere statindosen og pasienten bør overvåkes for statinbivirkninger (se pkt. 5.2).

Substrater for OATP1B1 og BCRP

Administrering av eltrombopag sammen med substrater for OATP1B1 (f.eks. metotreksat) og BCRP (f.eks. topotekan og metotreksat) bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Cytokrom P450- substrater

I studier det ble benyttet humane levermikrosomer viste eltrombopag (opptil 100 mikromolar) ingen *in vitro* hemming av CYP450 enzymene 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, og 4A9/11 og var en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 som målt ved bruk av paklitaxel og diklofenak som probesubstrater. Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 7 dager til 24 friske frivillige menn verken hemmet eller induiserte metabolismen av probesubstratene for 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen), eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Det forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner når eltrombopag gis sammen med substrater for CYP450 (se pkt. 5.2).

HCV-proteasehemmere

Dosejustering er ikke nødvendig når eltrombopag administreres samtidig med enten telaprevir eller boceprevir. Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag sammen med 750 mg telaprevir hver 8. time endret ikke plasmaeksposeringen av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag sammen med 800 mg boceprevir hver 8. time endret ikke boceprevir $AUC_{(0-\tau)}$ i plasma, men økte C_{max} med 20 %, og reduserte C_{min} med 32 %. Den kliniske relevansen av reduksjonen i C_{min} har ikke blitt klarlagt, og økt klinisk monitorering og laboratoriemonitorering for HCV-suppresjon er anbefalt.

Effekt av andre legemidler på eltrombopag

Ciklosporin

Redusert eksponering for eltrombopag ble observert ved samtidig administrering av 200 mg og 600 mg ciklosporin (en BCRP-hemmer). Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin senket eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin senket eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 39 % og 24 %. Dosen av eltrombopag kan justeres under behandlingen ut ifra pasientens blodplatetall (se pkt. 4.2). Blodplatetallet bør overvåkes minst ukentlig i 2 til 3 uker når eltrombopag administreres sammen med ciklosporin. Dosen av eltrombopag må kanskje økes basert på disse blodplatetallene.

Polyvalente kationer (chelatering)

Eltrombopag danner chelater med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink. Administrering av en enkelt dose eltrombopag 75 mg sammen med et syrenøytraliserende middel (1524 mg aluminiumhydroksid og 1425 mg magnesiumkarbonat) reduserte eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) og C_{max} med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som syrenøytraliserende, melkeprodukter eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer for å unngå signifikant reduksjon i absorpsjon av eltrombopag på grunn av dannelsen av chelater (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Koadministrering av eltrombopag sammen med lopinavir/ritonavir kan forårsake reduksjon i konsentrasjonen av eltrombopag. En studie på 40 friske frivillige viste at koadministrering av en enkelt 100 mg dose eltrombopag sammen med gjentatt dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig resulterte i en reduksjon i eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % KI: 6,6 %, 26,6 %). Forsiktighet må derfor utvises når eltrombopag koadministreres sammen med lopinavir/ritonavir. Blodplatetallet skal derfor overvåkes nøye når lopinavir/ritonavir initieres eller seponeres for å sikre god medisinsk kontroll av eltrombopagdosene.

CYP1A2- og CYP2C8-hemmere og induktorer

Eltrombopag metaboliseres via flere veier, inkludert CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Legemidler som hemmer eller induserer ett enkelt enzym forventes ikke å signifikant påvirke plasmakonsentrasjonen til eltrombopag, mens legemidler som hemmer eller induserer multiple enzymer potensielt kan øke (f.eks. fluvoksamin) eller redusere (f.eks. rifampicin) konsentrasjonen av eltrombopag.

HCV-proteasehemmere

Resultat fra en legemiddel-legemiddel farmakokinetisk (PK) interaksjonsstudie viste at samtidig administrasjon av gjentatte doser boceprevir på 800 mg hver 8. time eller telaprevir på 750 mg hver 8. time med en enkeltdose av eltrombopag på 200 mg, ikke hadde noen klinisk signifikant påvirkning på plasmaeksposeringen til eltrombopag.

Legemidler mot ITP

Legemidler brukt til behandling av ITP i kombinasjon med eltrombopag i kliniske studier inkluderer kortikosteroider, danazol og/eller, azatioprin, intravenøs immunoglobulin (IVIg), og anti-D immunoglobulin. Blodplatetallet skal overvåkes når eltrombopag gis i kombinasjon med andre legemidler mot ITP for å unngå blodplatetall utenfor det anbefalte området (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med mat

Administrering av eltrombopag tabletter eller pulver til mikstur, suspensjon med et kalsiumrikt måltid (f.eks. et måltid som bestod av melkeprodukter) reduserte plasma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} betydelig. Ved administrering av eltrombopag 2 timer før, eller 4 timer etter et kalsiumrikt måltid, eller med et kalsiumfattig måltid (< 50 mg kalsium) så man imidlertid ikke noen klinisk signifikant grad av reduksjon i plasmeksposeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2).

Administrering av én enkelt 50 mg dose eltrombopag i tablettform med en standard kaloririk, fettrik frokost som inkluderte melkeprodukter, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 59 % og gjennomsnittlig C_{max} med 65 %.

Administrering av én enkelt 25 mg dose eltrombopag som pulver til mikstur, suspensjon med et måltid rikt på kalsium, med et moderat fett- og kaloriinnhold, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 75 % og gjennomsnittlig C_{max} med 79 %. Denne eksponeringsreduksjonen var mindre når en enkelt dose 25 mg eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon ble gitt 2 timer før et kalsiumrikt måltid (gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ ble redusert med 20 % og gjennomsnittlig C_{max} med 14 %).

Mat med lite kalsium (< 50 mg kalsium) inkludert frukt, mager skinke, storfekjøtt og fruktjuice (uten tilsatt kalsium, magnesium eller jern), soyamelk og korn påvirket ikke eksponeringen av eltrombopag i plasma signifikant, uavhengig av kalori- og fettinnhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data fra bruk av eltrombopag hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ikke kjent.

Revolade er ikke anbefalt under graviditet.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Revolade er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er uvisst om eltrombopag eller dens metabolitter skilles ut i human brystmelk. Dyrestudier har vist at eltrombopag sannsynligvis skilles ut i melk (se pkt 5.3). Det kan derfor ikke utelukkes at det ammende barnet utsettes for risiko. Det må avgjøres om pasienten skal slutte å amme eller fortsette med/avstå fra Revolade, basert på vurdering av barnets fordel av å amme og morens fordel av terapi.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter ble ikke påvirket ved doser som er sammenlignbare med doser administrert til mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eltrombopag har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til eltrombopag (inkludert svimmelhet og redusert våkenhet) ved vurdering av pasientens evne til utføre oppgaver som krever vurderingsevner, motoriske- og kognitive ferdigheter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Immunmediert trombocytopeni hos voksne og pediatriske pasienter

Sikkerhet av Revolade ble undersøkt hos voksne pasienter (N = 763) ved bruk av samlede data fra dobbeltblinde, placebokontrollerte studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 pasienter ble eksponert for Revolade og 179 for placebo. I tillegg ble data fra de fullførte åpne studiene (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 brukt (se pkt. 5.1). De mest alvorlige bivirkningene var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: kvalme, diaré, økt alaninaminotransferase og ryggsmelter.

Sikkerhet av Revolade hos pediatriske pasienter (fra 1 til 17 år) med tidligere ITP-behandling er vist ved to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var en todelt, dobbeltblindet og åpen, randomisert placebokontrollert studie. Pasienter ble randomisert 2:1 og fikk Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i opptil 13 uker i den randomiserte delen av studien. PETIT (TRA108062) var en tredelt, forskjøvet kohort, åpen og dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie. Pasientene ble randomisert 2:1 og fikk Revolade (n = 44) eller placebo (n = 21) i opptil 7 uker.

Bivirkningsprofilen var lignende med det som ble sett hos voksne med noen tilleggsbivirkninger, markert med ♦ i tabellen under. De vanligste bivirkningene hos pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre ($\geq 3\%$ og hyppigere enn placebo) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hoste, feber, abdominalsmerter, orofaryngeale smerter, tannverk og rhinoré.

Trombocytopeni med HCV-infeksjon hos voksne pasienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter studier som undersøkte effekt og sikkerhet av Revolade hos trombocytopeniske pasienter med HCV-infeksjon, som ellers ikke var kvalifisert for oppstart av antiviral behandling. I HCV-studiene besto sikkerhetspopulasjonen av kun randomiserte pasienter som fikk dobbeltblindet studielegemiddel under Del 2 av ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebobehandling n = 232) og ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebobehandling n = 252). Pasienter ble analysert i henhold til mottatt behandling (total dobbeltblindet sikkerhetspopulasjon, Revolade n = 955 og placebo n = 484). De mest alvorlige bivirkningene som ble identifisert var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte hodepine, anemi, nedsatt appetitt, hoste, kvalme, diaré, hyperbilirubinemi, alopesi, kløe, myalgi, feber, fatigue, influensalignende sykdom, asteni, frysninger og ødem.

Alvorlig aplastisk anemi hos voksne pasienter

Sikkerheten til Revolade ved alvorlig aplastisk anemi ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (N=43) hvor 11 pasienter (26 %) ble behandlet > 6 måneder og 7 pasienter (16 %) ble behandlet > 1 år (se pkt. 5.1). De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: hodepine, svimmelhet, hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré, kvalme, diaré, abdominalsmerter, forhøyede transaminaser, artralgi, smerter i ekstremitetene, muskelspasmer, fatigue og feber.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene i ITP-studiene hos voksne (N = 763), pediatriske ITP-studier (N = 171), HCV-studiene (N = 1 520), alvorlig aplastisk anemi-studiene (N = 43) og etter markedsføring er listet nedenfor i henhold til MedDRA organklasser og frekvens. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med den hyppigste bivirkningen først. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien angitt for hver bivirkning ved bruk av følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

ITP-studiepopulasjonen

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt*, øvre luftveisinfeksjon*
	Vanlige	Faryngitt, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusitt, tonsillitt, luftveisinfeksjon, gingivitt
	Mindre vanlige	Hudinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Tykkarmskreft
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, redusert hemoglobin, redusert konsentrasjon av hvite blodceller
	Mindre vanlige	Anisocytose, hemolytisk anemi, myelocytose, økt konsentrasjon av band nøytrofile celler, tilstedeværelse av myelocytter, økt konsentrasjon av blodplater, økt hemoglobin
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi, redusert appetitt, økt urinsyre i blod
	Mindre vanlige	Anoreksi, gikt, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnforstyrrelse, depresjon
	Mindre vanlige	Apati, endret humør, lett for å gråte
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesi, hypestesi, somnolens, migrene
	Mindre vanlige	Tremor, balanseforstyrrelser, dysestesi, hemiparese, migrene med aura, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, taleforstyrrelser, toksisk nevropati, vaskulær hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Tørre øyne, slørete syn, smerte i øyet, redusert skarpsyn
	Mindre vanlige	Linsefordunklinger, astigmatisme, kortikal katarakt, økt tåreflod, retinal blødning, retinapigmentering, redusert skarpsyn, tåkesyn, unormale synstester, betennelse i øyelokk, siccasyndrom
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Smerte i øret, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi, akutt hjerteinfarkt, kardiovaskulære lidelser, cyanose, sinus takykardi, QT-forlengelse på EKG

Karsykdommer	Vanlige	Dyp venetrombose, hematom, varmfølelse
	Mindre vanlige	Emboli, overfladisk årebetennelse, rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste [♦]
	Vanlige	Orofaryngeale smerter [♦] , rhinoré [♦]
	Mindre vanlige	Pulmonal emboli, pulmonal infarkt, ubehag i nesen, orofaryngeale blemmer, orofaryngeal smerte, sinusforstyrrelse, søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Sår i munnen, tannverk [♦] , oppkast, abdominal smerte*, blødning i munnen, flatulens * Svært vanlig ved ITP hos barn
	Mindre vanlige	Munntørrhet, smerte i tungen, abdominal ømhet, misfarget avføring, , matforgiftning, økt tarmaktivitet, blodig oppkast, ubehag i munnen
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase [†]
	Vanlige	Økt aspartataminotransferase [†] , hyperbilirubinemi, unormal leverfunksjon
	Mindre vanlige	Kolestase, hepatisk lesjon, hepatitt, legemiddelindusert leverskade
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, alopesi, hyperhidrose, generell pruritus, petekkier
	Mindre vanlige	Urtikaria, dermatose, kaldsvette, erytem, melanose, pigmenteringsendringer, misfarging av hud, eksfoliering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ryggsmerter
	Vanlige	Myalgi, muskelspasmer, smerter i muskel og skjelett, skjelettsmerter
	Mindre vanlige	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Proteinuri, økt blodkreatinin, trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [‡]
	Mindre vanlige	Nyresvikt, leukocyturi, lupus nephritis, nokturni, økt blodurea, økt ratio av urinprotein/kreatinin
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber*, brystmerter, asteni *Svært vanlig ved ITP hos barn
	Mindre vanlige	Varmefølelse, blødning etter venepunksjon, nervøsitet, betennelse i sår, generell utilpasshet, følelse av fremmedlegeme i halsen
Undersøkelser	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blod
	Mindre vanlige	Økt blodalbumin, økt total protein, redusert blodalbumin, økt pH i urin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Solbrenthet

[♦] Tilleggsbivirkninger observert i studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år).

[†] Økning i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan opptre samtidig, men med en lavere frekvens.

[‡] Gruppert begrep med foretrukket begrep akutt nyreskade og nyresvikt

HCV-studiepopulasjonen (i kombinasjon med antiviral interferon og ribavirin behandling)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, nasofaryngitt, influensa, oral herpes
	Mindre vanlige	Gastritt, faryngitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Ondartet leversvulst
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Lymfopeni
	Mindre vanlige	Hemolytisk anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt
	Vanlige	Hyperglykemi, unormalt vekttap
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelse
	Mindre vanlige	Forvirring, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysgeusi, leverencefalopati, letargi, hukommelsesforstyrrelse, parestesi
Øyesykdommer	Vanlige	Katarakt, retinasekret, tørre øyne, okulær ikterus, retinal blødning
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné, orofaryngeal smerte, anstrengelsesutløst dyspné, produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Oppkast, ascites, abdominal smerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, munntørhet, forstoppelse, oppblåst buk, tannpine, stomatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemorroider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer
	Mindre vanlige	Blødende øsofagusvarice, gastritt, aftøs stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi, gulsott, legemiddelindusert leverskade
	Mindre vanlige	Portvenetrombose, leversvikt

Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Pruritus
	Vanlige	Utslett, tørr hud, eksem, kløende utslett, erytem, hyperhidrose, generell pruritus, alopeci
	Mindre vanlige	Hudlesjoner, misfarging av huden, hyperpigmentering, nattsvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Vanlige	Artralgi, muskelspasmer, rygg smerter, smerter i ekstremiteter, muskelskjelettsmerter, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [†] , dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi, fatigue, influensaliknende sykdom, asteni, frysninger
	Vanlige	Irritabilitet, smerte, uspesifikk sykdomsfølelse, reaksjoner på injeksjonsstedet, ikke-hjerterelatert brystsmerte, ødem, perifert ødem
	Mindre vanlige	Pruritus på injeksjonssted, utslett på injeksjonsstedet, ubehag i brystet
Undersøkelser	Vanlige	Økt bilirubin i blodet, nedsatt vekt, redusert antall hvite blodceller, redusert hemoglobin, redusert antall nøytrofile, økt International normalised ratio (INR), forlenget aktivert partiell tromboplastin-tid, økt glukose i blodet, redusert albumin i blodet
	Mindre vanlige	Elektrokardiogram QT-forlengelse

[†] Gruppert begrep med foretrukket begrep oliguri, akutt nyreskade og nyresvikt

Alvorlig aplastisk anemi-studiepopulasjon

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Nøytropeni, infarkt i milten
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Jernoverskudd, redusert appetitt, hypoglykemi, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Vanlige	Synkope
Øyesykdommer	Vanlige	Tørre øyne, katarakt, okulær ikterus, tåkesyn, nedsatt syn, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré
	Vanlige	Epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, gingival blødning, abdominale smerter
	Vanlige	After (munnskold), smerter i munnen, oppkast, abdominalt ubehag, forstoppelse, oppblåst mage, dysfagi, misfarget avføring, hoven tunge, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyede transaminaser
	Vanlige	Forhøyet bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi), gulsott
	Ikke kjent	Legemiddelindusert leverskade* *Tilfeller av legemiddelindusert leverskade har blitt rapportert hos pasienter med ITP og HCV
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Petekkier, utslett, pruritus, urtikaria, hudlesjoner, makulære utslett
	Ikke kjent	Misfarging av huden, hyperpigmentering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelpasmer
	Vanlige	Ryggsmerter, myalgi, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Kromaturi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, pyreksi, frysninger
	Vanlige	Asteni, perifert ødem, sykdomsfølelse
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatin-fosfokinase i blodet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotiske/tromboemboliske hendelser (TEE)

I 3 kontrollerte og 2 ikke-kontrollerte kliniske studier av voksne pasienter med ITP som fikk eltrombopag (n = 446), fikk 17 pasienter totalt 19 tromboemboliske hendelser, som inkluderte (i synkende rekkefølge etter forekomst) dyp venetrombose (n = 6), pulmonal emboli (n = 6), akutt hjerteinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2), emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I en placebokontrollert studie (n = 288, sikkerhetspopulasjon) fikk 6 av 143 (4 %) voksne pasienter med kronisk leversykdom 7 TEE i portvenesystemet etter 2 ukers behandling med eltrombopag som forberedelse for invasive prosedyrer. 2 av 145 (1 %) av pasientene i placebogruppen fikk 3 TEE. 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag fikk TEE ved blodplatetall > 200 000/mikroliter.

Det ble ikke identifisert noen risikofaktor hos pasientene som fikk TEE bortsett fra blodplatetall > 200 000/mikroliter (se pkt. 4.4).

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV (n = 1 439), opplevde henholdsvis. 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasientene (1 %) behandlet med placebo, TEEer. Portvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo) (se pkt. 4.4). Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter.

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Kroniske HCV-pasienter med cirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV, ble leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) rapportert oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline var det tre ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon (se pkt. 4.4).

Hepatotoksisitet

I kontrollerte, kliniske studier av ITP med eltrombopag ble det observert økninger i serum alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin (se pkt. 4.4).

Disse funnene var for det meste milde (grad 1-2), reversible og ikke forbundet med klinisk signifikante symptomer som kunne indikere redusert leverfunksjon. I de tre placebokontrollerte studiene av voksne med ITP, fikk en pasient fra placebogruppen og en pasient fra eltrombopaggruppen grad 4 levertest-abnormalitet. I to placebokontrollerte studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med ITP, ble ALAT ≥ 3 ganger øvre normalgrense ($\times$ ULN) rapportert hos 4,7 % og 0 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I 2 kontrollerte, kliniske studier hos pasienter med HCV, ble ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN rapportert hos 34 % og 38 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen. De aller fleste pasienter som får eltrombopag i kombinasjon med peginterferon / ribavirin-behandling vil oppleve indirekte hyperbilirubinemi. Generelt ble total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN rapportert hos 76 % og 50 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I den enkeltarmede fase II-studien med monoterapi refraktær alvorlig aplastisk anemi ble ALATeller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med total (indirekte) bilirubin $>1.5 \times \text{ULN}$ rapportert hos 5 % av pasientene. Total bilirubin $>1.5 \times \text{ULN}$ ble rapportert hos 14 % av pasientene.

Trombocytopeni etter seponering av behandling

I de 3 kontrollerte kliniske ITP-studiene ble det observert forbigående reduksjon i blodplatetall til nivåer lavere enn baseline etter seponering av behandling hos 8 % i eltrombopaggruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Økt benmargsretikulin

Gjennom hele programmet viste ingen pasienter klinisk relevante abnormaliteter i benmarg eller hadde kliniske funn som kunne indikere benmargsdysfunksjon. Hos et lite antall ITP-pasienter ble eltrombopag seponert på grunn av benmargsretikulin (se pkt. 4.4).

Cytogenetiske abnormaliteter

I fase II-studien med refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), var insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter 17,1% hos voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde endringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

Hematologiske maligniteter

I enkeltarmet, åpen studie av alvorlig aplastisk anemi ble tre pasienter (7 %) diagnostisert med MDS etter behandling med eltrombopag. I de to pågående studiene (ELT116826 og ELT116643) ble 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) pasienter diagnostisert med MDS eller AML i hver av studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Dersom en pasient tar overdose kan blodplatetallet stige veldig og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Dersom noen tar overdose bør det vurderes å administrere oralt et metall-kationholdig preparat, som kalsium, aluminium eller magnesium for å danne et chelat med eltrombopag og dermed begrense absorpsjonen. Blodplatetallet bør overvåkes nøye. Behandling med eltrombopag bør startes opp igjen i henhold til anbefaling for dosering og administrering (se pkt. 4.2).

I de kliniske studiene var det en rapport om overdose hvor pasienten tok 5000 mg eltrombopag. De rapporterte bivirkningene var mildt utslett, forbigående bradykardi, økning i ALAT og ASAT, og fatigue. Levert enzymene som ble målt mellom dag 2 og 18 etter inntak viste en topp 1,6 ganger over øvre grense for normalverdi for ASAT, 3,9 ganger over øvre grense for normalverdi for ALAT, og 2,4 ganger over øvre normalverdi for total bilirubin. Blodplatetallet var 672 000/mikroliter på dag 18 etter inntak, og maksimum blodplatetall var 929 000/mikroliter. Alle bivirkningene gikk over uten følgetilstand.

Siden eltrombopag ikke har signifikant renal utskillelse, og har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner, kan det ikke forventes at hemodialyse er en effektiv metode for å eliminere eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC kode: B02B X05.

Virkningsmekanisme

TPO er det viktigste cytokinet involvert i regulering av megakaryopoese og blodplateproduksjon, og er den endogene liganden til TPO-R. Eltrombopag interagerer med det transmembrane domenet på den humane TPO-R og initierer signalkaskader tilsvarende, men ikke identisk med det endogene trombopoietin (TPO), inkludert proliferasjon og differensiering fra stamceller i benmarg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Immun (primær) trombocytopeni (ITP) studier

To fase III randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (RAISE (TRA102537) og TRA100773B) og to åpne studier (REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325)) evaluerte effekt og sikkerhet av eltrombopag hos voksne pasienter med tidligere behandlet ITP. Totalt ble eltrombopag administrert til 277 ITP-pasienter i minst 6 måneder, og til 202 pasienter i minst 1 år. Den enkeltarmede fase II-studien TAPER (CETB115J2411) evaluerte sikkerheten og effekten av eltrombopag og dets evne til å indusere vedvarende respons etter seponering av behandlingen hos 105 voksne ITP-pasienter som fikk tilbakefall eller ikke responderte på førstelinjebehandling med kortikosteroider.

Dobbelblindet placebokontrollerte studier

RAISE:

197 ITP pasienter ble randomisert 2:1, eltrombopag (n=135) til placebo (n=62), og randomiseringen ble stratifisert basert på splenektomistatus, bruk av ITP-legemidler ved baseline og blodplatetall ved baseline. Eltrombopagdoseringen ble justert i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall. Alle pasientene startet behandling med eltrombopag 50 mg. Fra dag 29 til slutten av behandlingen ble 15 til 28 % av de eltrombopagbehandlede pasientene vedlikeholdt på ≤ 25 mg og 29 til 53 % fikk 75 mg.

I tillegg kunne pasienter trappe ned samtidige ITP-legemidler og motta symptomatiske behandlinger i henhold til lokal standardbehandling. Mer enn halvparten av alle pasientene i hver behandlingsgruppe hadde ≥ 3 tidligere ITP-terapi, og 36 % hadde fått utført splenektomi.

Median blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter for begge behandlingsgruppene. I eltrombopaggruppen ble blodplatetallet vedlikeholdt over 50 000/mikroliter ved alle på-terapi besøkene som startet på dag 15. I motsetning forble median blodplatetall i placebogruppen < 30 000/mikroliter gjennom hele studien.

Betraktelig flere pasienter i eltrombopagbehandlingsgruppen oppnådde blodplatetall-respons mellom 50 000 – 400 000/mikroliter i fravær av symptomatisk behandling i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden, $p < 0,001$. 54 % av de eltrombopagbehandlede pasientene og 13 % av de placebobehandlede pasientene oppnådde dette responsnivået etter 6 ukers behandling. En tilsvarende respons ble opprettholdt gjennom studien, med 52 % og 16 % av pasientene som responderte på slutten av den 6 måneder lange behandlingsperioden.

Tabell 4 Sekundære effekterresultater fra RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Sekundære endepunkter		
Antall kumulative uker med blodplatetall $\geq 50\,000$ - 400 000/mikroliter. Gjennomsnitt (standardavvik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Prosent av pasienter med ≥ 75 % av målingene i målområdet (50 000 til 400 000/mikroliter) (%)	51 (38)	4 (7)
p -verdi ^a	< 0,001	
Pasienter med blødning (WHO Grad 1-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%)	106 (79)	56 (93)
p -verdi ^a	0,012	
Pasienter med blødning (WHO Grad 2-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%)	44 (33)	32 (53)
p -verdi ^a	0,002	
Krever symptomatisk behandling, n (%)	24 (18)	25 (40)
p -verdi ^a	0,001	
Pasienter som fikk behandling for ITP ved baseline (n)	63	31
Pasienter som forsøkte å redusere eller seponere baseline terapi, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p -verdi ^a	0,016	

a Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

b 21 av 63 (33 %) pasienter behandlet med eltrombopag som fikk legemidler mot ITP ved baseline seponerte permanent alle legemidler mot ITP som ble brukt ved baseline.

Ved baseline rapporterte mer enn 70 % av ITP pasientene i hver behandlingsgruppe enhver blødning (WHO grad 1-4) og mer enn 20 % rapporterte klinisk signifikant blødning (WHO grad 2-4). Andelen av eltrombopagbehandlede pasienter med enhver blødning (grad 1-4) og klinisk signifikant blødning (grad 2-4) ble redusert fra baseline med omtrent 50 % fra dag 15 til slutten av behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære effekt endepunktet var andelen av respondere, definert som ITP-pasienter som hadde en økning i blodplatetallet fra $< 30\,000$ /mikroliter ved baseline til $\geq 50\,000$ /mikroliter ved dag 43; pasienter som avsluttet studien for tidlig på grunn av blodplatetall $> 200\,000$ /mikroliter ble ansett som respondere. Pasienter som seponerte av andre grunner ble ansett som ikke-respondere uavhengig av blodplatetall. Totalt 114 pasienter med tidligere behandlet ITP ble randomisert 2:1 eltrombopag (n=76) til placebo (n=38).

Tabell 5 Effekteresultater fra TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Primært endepunkt		
Antall som møtte seleksjonskriterier for effektanalyse	73	37
Pasienter med blodplatetall ≥ 50 000/mikroliter etter opptil 42 dager med dosering (sammenlignet med baseline på < 30 000/mikroliter), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p-verdi</i> ^a	< 0,001	
Sekundært endepunkt		
Pasienter med utredning for blødninger på dag 43, n	51	30
Blødning (WHO grad 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p-verdi</i> ^a	0,029	

a – Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

I både RAISE og TRA100773B var respons til eltrombopag relativ til placebo tilsvarende uavhengig av legemidler mot ITP, splenektomistatus og baseline blodplatetall ($\leq 15\ 000$ /mikroliter, $> 15\ 000$ /mikroliter) ved randomisering.

I RAISE og TRA100773B studiene nådde ikke subgruppen av ITP-pasienter med baseline blodplatetall på $\leq 15\ 000$ /mikroliter målnivået ($> 50\ 000$ /mikroliter) målt i deres medianverdier av blodplatetall. 43 % av disse pasientene fra begge studiene responderte allikevel etter 6 ukers behandling. I RAISE-studien responderte i tillegg 42 % av de eltrombopagbehandlede pasientene med baseline blodplatetall $\leq 15\ 000$ /mikroliter på slutten av 6 måneders perioden. 42 – 60 % av de eltrombopagbehandlede pasientene i RAISE-studien fikk 75 mg fra dag 29 til slutten av behandlingen.

Åpne ikke kontrollerte studier

REPEAT (TRA108057):

Denne åpne studien med gjentatt dosering (3 sykluser med 6 ukers behandling etterfulgt av 4 ukers behandlingspause) viste at periodevis bruk med flere eltrombopagbehandlinger ikke fører til tap av respons.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag ble gitt til 302 ITP-pasienter i denne åpne forlengelsesstudien der 218 pasienter fullførte 1 år, 180 fullførte 2 år, 107 fullførte 3 år, 75 fullførte 4 år, 34 fullførte 5 år og 18 fullførte 6 år. Median baseline blodplatetall var $19\ 000$ /mikroliter før administrering av eltrombopag. Median blodplatetall ved 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 år i studien var henholdsvis $85\ 000$ /mikroliter, $85\ 000$ /mikroliter, $105\ 000$ /mikroliter, $64\ 000$ /mikroliter, $75\ 000$ /mikroliter, $119\ 000$ /mikroliter og $76\ 000$ /mikroliter.

TAPER (CETB115J2411):

Dette var en enkeltarm fase II-studie som inkluderte ITP pasienter behandlet med eltrombopag etter svikt med førstelinje behandling med kortikosteorider uavhengig av tid siden diagnosen. Totalt 105 pasienter ble inkludert i studien og startet behandling med eltrombopag på 50 mg én gang daglig (25 mg én gang daglig for pasienter av øst-/sørøst-asiatisk opphav). Dosen av eltrombopag ble justert i løpet av behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall med mål om å oppnå et blodplateantall $\geq 100\ 000$ /mikroliter.

Av de 105 pasientene som ble inkludert i studien og som fikk minst én dose eltrombopag, fullførte 69 pasienter (65,7 %) behandlingen og 36 pasienter (34,3 %) avsluttet behandlingen tidlig.

Analyse av vedvarende respons etter behandlingslutt

Det primære endepunktet var andelen pasienter med vedvarende respons etter behandlingslutt frem til 12. måned. Pasienter som nådde et blodplateantall på $\geq 100\,000$ /mikroliter og opprettholdt blodplatetall rundt $100\,000$ /mikroliter i 2 måneder (ingen tall under $70\,000$ /mikroliter) var kvalifisert for nedtrapping av eltrombopag og seponering av behandlingen. En pasient måtte opprettholde blodplatetall $\geq 30\,000$ /mikroliter, med fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, både under nedtrappingsperioden og etter seponering av behandlingen frem til 12. måned for å bli ansett å ha oppnådd en vedvarende respons etter behandlingslutt.

Avhengig av startdosen og pasientens respons ble varigheten av nedtrappingen tilpasset individuelt. Nedtrappingsplanen anbefalte dosereduksjoner på 25 mg annenhver uke dersom blodplatetallet var stabilt. Etter at den daglige dosen var redusert til 25 mg i 2 uker, ble dosen på 25 mg kun administrert annenhverdag i 2 uker inntil behandlingen ble avsluttet. Nedtrappingen ble gjort i mindre doser på 12,5 mg annenhver uke for pasienter med øst-/sørøstasiatisk opphav. Hvis et tilbakefall (definert som blodplateantall $< 30\,000$ /mikroliter) oppstod, fikk pasientene tilbud om en ny runde med eltrombopagbehandling med passende startdose.

Åttini pasienter (84,8 %) oppnådde en fullstendig respons (trombocytall $\geq 100\,000$ /mikroliter) (trinn 1, tabell 6) og 65 pasienter (61,9 %) opprettholdt den fullstendige responsen i minst 2 måneder uten blodplatetall under $70\,000$ /mikroliter (trinn 2, tabell 6). Førstfire pasienter (41,9 %) kunne seponere behandlingen med eltrombopag etter nedtrappingen mens blodplatetall $\geq 30\,000$ /mikroliter ble opprettholdt i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 3, tabell 6).

Studien oppnådde hovedmålet ved å demonstrere at eltrombopag var i stand til å indusere vedvarende respons etter behandlingslutt, i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, innen 12. måned hos 32 av de 105 registrerte pasientene (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2) (trinn 4, tabell 6). Innen 24. måned opprettholdt 20 av de 105 registrerte pasientene (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) vedvarende respons på behandling uten blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 5, tabell 6).

Median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 12. måned var 33,3 uker (min-maks: 4-51), og median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 24. måned var 88,6 uker (min-maks: 57-107).

Etter nedtrapping og seponering av behandling med eltrombopag, hadde 12 pasienter tap av respons, 8 av dem startet på ny med eltrombopag og 7 hadde en restitusjonsrespons.

Under oppfølgingen under 2 år opplevde 6 av 105 pasienter (5,7 %) TEE, hvorav 3 pasienter (2,9 %) opplevde dyp venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde overfladisk venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde sinus cavernosus trombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde cerebrovaskulær ulykke og 1 pasient (1,0 %) opplevde lungeemboli. Av de 6 pasientene opplevde 4 pasienter TEE som ble rapportert ved eller høyere enn grad 3, og 4 pasienter opplevde TEE som ble rapportert som alvorlige. Ingen dødelige tilfeller ble rapportert.

Tjue av 105 pasienter (19,0 %) opplevde milde til alvorlige blødninger under behandling før nedtrappingen startet. Fem av 65 pasienter (7,7 %) som startet nedtrapping, opplevde milde til moderate blødninger under nedtrapping. Det oppstod ingen alvorlig blødning under nedtrappingen. To av 44 pasienter (4,5 %) som trappet ned og seponerte behandlingen med eltrombopag opplevde milde til moderate blødninger etter seponering av behandlingen frem til 12. måned. Ingen alvorlig blødning skjedde i denne perioden. Ingen av pasientene som sluttet med eltrombopag og gikk inn i andreårsoppfølgingen, opplevde blødninger i løpet av det andre året. To fatale intrakranielle blødninger ble rapportert i løpet av 2 års oppfølgingen. Begge hendelsene skjedde under behandling, ikke i sammenheng med nedtrapping. Hendelsene ble ikke ansett å være relatert til studiebehandling.

Den overordnede sikkerhetsanalysen samsvarer med tidligere rapporterte data og risikonyttevurderingen forble uendret for bruk av eltrombopag hos pasienter med ITP.

Tabell 6 Andel av pasienter med vedvarende respons etter behandlingslutt ved 12. måned og ved 24. måneden (fullt analysesett) i TAPER

	Alle pasienter N = 105		Hypotesetesting	
	n (%)	95 % KI	p-verdi	Forkaste H0
Trinn 1: Pasienter som nådde blodplatetall $\geq 100\ 000$ /mikroliter minst én gang	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Trinn 2: Pasienter som opprettholdt stabilt antall blodplater i 2 måneder etter å ha nådd 100 000/mikroliter (ingen tall < 70 000/mikroliter)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Trinn 3: Pasienter som kunne seponere eltrombopag etter nedtrappingen, med opprettholdelse av blodplateantall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Trinn 4: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Ja
Trinn 5: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned til 24. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Totalt antall pasienter i behandlingsgruppen. Dette er nevneren for prosentvis (%) beregning.

n: Antall pasienter i tilsvarende kategori.

KI 95 % for frekvensfordelingen ble beregnet ved bruk av Clopper-Pearson eksakte metode. Clopper-Pearson-test ble brukt for å teste om andelen respondere var > 15 %. KI og p-verdier er rapportert.

* Indikerer statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivå.

Resultater av respons på tidsestimert behandlingsanalyse etter ITP diagnose

En ad-hoc-analyse ble utført på n = 105 pasienter etter tid siden ITP-diagnose, for å vurdere respons på eltrombopag på tvers av fire forskjellige ITP kategorier basert på tid etter diagnose (nydiagnostisert ITP < 3 måneder, persisterende ITP 3 til < 6 måneder, persisterende ITP 6 til ≤ 12 måneder, og kronisk ITP > 12 måneder). Av pasientene (n = 51) hadde 49 % en ITP-diagnose på < 3 måneder, 20 % (n = 21) på 3 til < 6 måneder, 17 % (n=18) på 6 til ≤ 12 måneder og 14 % (n = 15) på > 12 måneder.

Frem til cut-off dato (22. Oktober 2021) ble pasientene eksponert for eltrombopag i en median (Q1-Q3) varighet på 6,2 måneder (2,3-12 måneder). Median (Q1-Q3) blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter (7 800-28 000/mikroliter).

Blodplaterespons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av annen behandling, ble oppnådd hos 84 % (95 % KI: 71 % til 93 %) av nydiagnostiserte ITP-pasienter, 91 % (95 % KI: 70 % til 99 %) og 94 % (95 % KI: 73 % til 100 %) av persisterende ITP-pasienter (dvs. med ITP-diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og i 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) av kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av fullstendig respons, definert som blodplatetall $\geq 100\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av annen behandling, var 75 % (95 % KI: 60 % til 86 %) hos nylig diagnostiserte ITP-pasienter, 76 % (95 % KI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av varig respons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter for minst 6 av 8 påfølgende vurderinger uten bruk av annen behandling i løpet av de første 6 månedene av studien, var 71 % (95 % KI: 56 % til 83 %) hos nydiagnostiserte ITP-pasienter, 81 % (95 % KI: 58 % til 95 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90,3 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 80 % (95 % KI: 52 % til 96 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Når pasienter ble vurdert med WHOs blødningsskala, varierte andelen nylig diagnostiserte og persisterende ITP-pasienter uten blødning ved uke 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kroniske ITP-pasienter var det 93 % sammenlignet med 73 % ved baseline.

Sikkerheten til eltrombopag var konsistent på tvers av alle ITP-kategorier og i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen.

Det er ikke utført kliniske studier som sammenligner eltrombopag med andre behandlingsalternativer (f.eks splenektomi). Den langsiktige sikkerheten av eltrombopag bør vurderes før behandlingsstart.

Pediatrik populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Sikkerhet og effekt av eltrombopag hos pediatriske pasienter har blitt undersøkt i to studier.

TRA115450 (PETIT2):

Det primære endepunktet var en vedvarende respons, definert som andel av pasienter som fikk eltrombopag, sammenlignet med placebo, som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter i minst 6 av 8 uker (uten bruk av annen behandling), mellom uke 5 til 12 i løpet av den dobbeltblinde randomiserte perioden. Pasientene hadde hatt diagnosen kronisk ITP i minst 1 år og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling eller ikke i stand til å fortsette andre ITP-behandlinger av medisinske årsaker, og hadde blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter. 92 pasienter ble stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (40 %) sammenlignet med placebogruppen (3 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 18,0 [95 % KI: 2,3, 140,9] p < 0,001) som var det samme på tvers av de tre alderskohorter (tabell 7).

Tabell 7 Vedvarende blodplateresponsrater etter alderskohort hos pediatriske pasienter med kronisk ITP

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

Sammenlignet med placebogruppen var det statistisk færre pasienter behandlet med eltrombopag som trengte annen behandling i løpet av den randomiserte perioden (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], p = 0,032).

Ved baseline rapporterte 71 % av pasientene i eltrombopaggruppen og 69 % i placebogruppen om tilfeller av blødning (WHO grad 1-4). Ved uke 12 var andelen pasienter behandlet med eltrombopag som rapporterte om blødning redusert til halvparten av baseline (36 %). Til sammenligning rapporterte 55 % av placebogruppen om blødninger i uke 12.

Reduksjon i eller avslutning av baseline ITP-behandling var kun tillatt i den åpne fasen av studien. 53 % (8/15) av pasientene reduserte (n = 1) eller avsluttet (n = 7) baseline ITP-behandlingen, uten behov for annen samtidig behandling. I hovedsak dreide dette seg om kortikosteroider.

TRA108062 (PETIT):

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter minst én gang mellom uke 1 og 6 i den randomiserte perioden. Pasientene hadde blitt diagnostisert med ITP minst 6 måneder tidligere og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling med et blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter ($n = 67$). I den randomiserte delen av studien ble pasientene stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (62 %) sammenlignet med placebogruppen (32 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 4.3 [95 % KI: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

Vedvarende respons ble sett hos 50 % av de initielle responderne i 20 av 24 uker i PETIT 2-studien og 15 av 24 uker i PETIT-studien.

Kronisk hepatitt C assosiert trombocytopeni studier

Effekten og sikkerheten av eltrombopag ved behandling av trombocytopeni hos pasienter med HCV-infeksjon er vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier. I ENABLE 1 ble peginterferon alfa-2a pluss ribavirin benyttet som antiviral behandling og i ENABLE 2 ble peginterferon alfa-2b pluss ribavirin benyttet. Pasientene fikk ingen direktevirkende antivirale legemidler. I begge studiene ble pasienter med blodplatetall på $< 75\,000$ /mikroliter inkludert og inndelt i henhold til blodplatetall ($< 50\,000$ /mikroliter og $\geq 50\,000$ /mikroliter til $< 75\,000$ /mikroliter), HCV-RNA screening ($< 800\,000$ IE/ml og $\geq 800\,000$ IE/ml) og HCV genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Baseline sykdomskarakteristika var tilsvarende for begge studiene og var i overensstemmelse med HCV pasientpopulasjonen med kompensert cirrhose. Størstedelen av pasientene var HCV genotype 1 (64 %) og hadde begynnende fibrose/cirrhose. Trettien prosent av pasientene hadde tidligere fått HCV-behandling, primært pegylert interferon pluss ribavirin. Median baseline blodplatetall var $59\,500$ /mikroliter hos begge behandlingsgruppene: 0,8 %, 28 % og 72 % av de rekrutterte pasientene hadde blodplatetall på henholdsvis $< 20\,000$ /mikroliter, $< 50\,000$ /mikroliter og $\geq 50\,000$ /mikroliter

Studiene bestod av to faser – en pre-antiviral behandlingsfase og en antiviral behandlingsfase. I den pre-antivirale behandlingsfasen fikk pasientene avblindet eltrombopag for å øke blodplatetallet til $\geq 90\,000$ /mikroliter i ENABLE 1 og $\geq 100\,000$ /mikroliter i ENABLE 2. Median tid til oppnåelse av det tilsiktede blodplatetallet på $\geq 90\,000$ /mikroliter (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000$ /mikroliter i (ENABLE 2) var 2 uker.

Det primære effektendepunktet for begge studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) definert som antall pasienter med udetekterbar HCV-RNA 24 uker etter at den planlagte behandlingsperioden var avsluttet.

I begge HCV-studiene oppnådde en signifikant større andel av pasientene som ble behandlet med eltrombopag SVR sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 8). Forbedringen av antall pasienter som oppnådde SVR var lik for alle undergruppene i den randomiserte strata (baseline blodplatetall ($< 50\,000$ vs. $> 50\,000$), virusmengde ($< 800\,000$ IE/ml vs. $\geq 800\,000$ IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabell 8 Virologisk respons hos HCV-pasienter i ENABLE 1 og ENABLE 2

	Sammenslåtte data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pasienter som oppnår tilsiktet blodplatetall og initierer antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Antall pasienter inkludert i den antivirale behandlingsfasen	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% pasienter som oppnår virologisk respons					
Generell SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotype</i>						
Genotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotype 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumin nivå^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD verdi^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

- a Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2a (180 mikrog en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)
- b Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog/kg en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)
- c Ønsket blodplatetall var ≥ 90 000/mikroliter for ENABLE 1 og ≥ 100 000/mikroliter for ENABLE 2. I ENABLE 1 ble 682 pasienter randomisert til den antivirale behandlingsfasen, men 2 pasienter trakk imidlertid sitt samtykke før de fikk antiviral behandling.
- d *p*-verdi < 0,05 for eltrombopag vs. placebo
- e 64 % av pasientene i ENABLE 1 og ENABLE 2 var genotype 1
- f Post-hoc analyser

Andre sekundære funn i studiene inkluderte følgende: signifikant færre pasienter behandlet med eltrombopag seponerte den antivirale behandlingen prematurt sammenlignet med placebo (45 % vs. 60 %, *p* = < 0,0001). En større andel av pasientene som fikk eltrombopag hadde ikke behov for antiviral dosereduksjon sammenlignet med placebo (45 % vs. 27 %). Behandlingen med eltrombopag forsinket og reduserte antall dosereduksjoner av peginterferon.

Alvorlig aplastisk anemi

Eltrombopag ble studert i en enkeltarmet, enkeltsenter, åpen studie hos 43 pasienter med alvorlig aplastisk anemi med refraktær trombocytopeni etter minst én tidligere immunosuppressiv behandling (IST) og med platetall ≤ 30 000/mikroliter.

De flestepasientene, 33 (77 %), ble ansett for å ha ”primær refraktær sykdom”, det vil si at de ikke hadde noen tidligere adekvat respons på IST. De resterende 10 pasientene hadde utilstrekkelig blodplaterespons på tidligere behandlinger. Alle 10 hadde tidligere mottatt minst 2 IST behandlingsregimer og 50 % hadde tidligere mottatt minst 3 IST behandlinger. Pasienter diagnostisert med Fanconi-anemi, infeksjon uten respons på adekvat terapi, PNH med klonstørrelse på nøytrofile ≥ 50 %, ble ekskludert fra deltagelse.

Ved baseline var median platetall 20 000/mikroliter, hemoglobin var 8,4 g/dl, ANC var $0,58 \times 10^9/l$ og absolutt retikulocyttall var $24,3 \times 10^9/l$. Åttiseks % av pasientene var avhengig av RBC-transfusjon og 91 % var avhengig av blodplatetransfusjon. De fleste pasientene (84 %) hadde tidligere mottatt minst 2 immunosuppressive behandlinger. Tre pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved baseline.

Det primære endepunktet var hematologisk respons vurdert etter 12 uker med eltrombopagbehandling. Hematologisk respons ble definert som oppnådd dersom én eller flere av følgende kriterier ble møtt: 1) blodplatetall øker til 20 000/mikroliter over baseline eller stabile blodplatetall med transfusjonsuavhengighet i minst 8 uker; 2) hemoglobin økning med $> 1,5g/dl$, eller en reduksjon i transfusjon på ≥ 4 enheter røde blodceller (RBC) i 8 uker på rad; 3) absolutte nøytrofittall (ANC)-økning med 100 % eller en ANC-økning med $> 0,5 \times 10^9/l$.

Den hematologiske responsraten var 40 % (17/43 pasienter; 95 % KI 25, 56), de fleste var unilineære responser (13/17, 76 %), mens det var 3 bilineære og 1 trilineær respons ved uke 12. Eltrombopag ble seponert etter 16 uker dersom det ikke ble observert noen hematologisk respons eller transfusjonsuavhengighet. Pasienter som responderte, fortsatte behandlingen i en forlengelsefase av studien. Totalt 14 pasienter var med i studiens forlengelsefase. Ni av disse pasientene oppnådde en multilineær respons, 4 av de 9 fortsatte behandlingen og 5 trappet ned eltrombopagbehandlingen og opprettholdt responsen (median oppfølging: 20,6 måneder, spenn: 5,7 til 22,5 måneder). De resterende 5 pasientene seponerte behandlingen, tre på grunn av tilbakefall ved 3-måneders forlengelsesbesøket.

Under behandling med eltrombopag ble 59 % (23/39) uavhengige av blodplatetransfusjon (28 dager uten blodplatetransfusjon) og 27 % (10/37) ble uavhengige av RBC-transfusjon (56 dager uten RBC-transfusjon). Den lengste blodplatetransfusjonsfrie perioden for ikke-respondere var 27 dager (median). Den lengste blodplatetransfusjonsfrie perioden for respondere var 287 dager (median). Den lengste RBC transfusjonsfrie perioden for ikke-respondere var 29 dager (median). Den lengste RBC transfusjonsfrie perioden for respondere var 266 dager (median).

Over 50 % av responderne som var transfusjonsavhengige ved baseline hadde >80 % reduksjon i både blodplate- og RBC-transfusjonsbehov sammenlignet med baseline.

Foreløpige resultater fra en støttende studie (Study ELT116826), en pågående ikke-randomisert, fase II, enarmet, åpen studie hos pasienter med refraktær alvorlig aplastisk anemi, viste konsistente resultater. Data er begrenset til 21 av de planlagte 60 pasientene med hematologisk respons rapportert av 52 % av pasientene ved 6 måneder. Multilineære responser ble rapportert av 45 % av pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Plasmaverdiene for eltrombopags konsentrasjon-tid data ble samlet fra 88 pasienter med ITP i studiene TRA100773A og TRA100773B og ble kombinert med data fra 111 friske frivillige voksne personer i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} estimater for ITP pasientene er vist i tabell 9.

Tabell 9 Geometrisk gjennomsnitt (95 % konfidensintervall) av steady-state plasma eltrombopag parametere hos voksne med ITP

Eltrombopagdose en gang daglig	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, mikrog*t/ml	C_{max}^a , mikrog/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 $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på populasjon PK post-hoc estimater.

Konsentrasjon-tid dataene innsamlet for eltrombopag i plasma hos 590 pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2 ble kombinert med data fra pasienter med HCV inkludert i fase II-studien TPL102357 og voksne, friske forsøkspersoner i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ estimatene for eltrombopag i plasma hos pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene er presentert for hver undersøkte dose i tabell 10.

Tabell 10 Geometrisk gjennomsnittlige (95 % KI) steady-state farmakokinetiske parametre av eltrombopag i plasma hos pasienter med kronisk HCV

Eltrombopag dose (en gang daglig)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (mikrog*t/ml)	C_{max} (mikrog/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI).

$AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på PK post-hoc estimater ved høyeste dose i dataene for hver pasient.

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Eltrombopag absorberes med en toppkonsentrasjon 2 til 6 timer etter oral administrering. Administrering av eltrombopag sammen med antacida og andre produkter som inneholder polyvalente kationer som melkeprodukter og mineraltilskudd reduserer signifikant eksponeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2). I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne, resulterte eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon i 22 % høyere plasma $AUC_{(0-\infty)}$ enn den filmdrasjerte tablettformuleringen. Den absolutte orale biotilgjengeligheten for eltrombopag etter administrering til mennesker er ikke klarlagt. Basert på sekresjon i urin og metabolitter eliminert i feces, ble absorpsjon av legemiddelrelatert materiale etter administrering av en enkelt dose 75 mg eltrombopagløsning estimert til å være minst 52 %.

Distribusjon

Eltrombopag har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsakelig til albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

Biotransformasjon

Eltrombopag metaboliseres hovedsakelig gjennom spalting, oksidering og konjugering med glukuronsyre, glutathion eller cystein. I en studie med radiomerket legemiddel, stod eltrombopag for omtrent 64 % av plasma radiokarbon $AUC_{0-\infty}$. Det er også påvist en mindre mengde metabolitter på grunn av glukuronidering og oksidering. *In vitro* studier antyder at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for oksidativ metabolisme av eltrombopag. Uridin difosfoglukuronyltransferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i lavere deler av gastrointestinaltraktus kan være ansvarlig for metabolisme via spalting.

Eliminering

Absorbert eltrombopag metaboliseres i stor utstrekning. Den viktigste ekskresjonsveien for eltrombopag er via feces (59 %) med 31 % av dosen gjenfunnet i urin som metabolitter. Uforandret eltrombopag er ikke detektert i urin. Uforandret eltrombopag utskilt i feces står for omtrent 20 % av dosen. Halveringstiden for eltrombopag i plasma er omtrent 21-32 timer.

Farmakokinetiske interaksjoner

Basert på en studie på mennesker med radiomerket eltrombopag, spiller glukuronidering en liten rolle i metabolismen av eltrombopag. Studier med humane levermikrosomer identifiserte UGT1A1 og UGT1A3 som enzymene som er ansvarlige for glukuronidering av eltrombopag. *In vitro* var eltrombopag en hemmer av flere av UGT-enzymene. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner på grunn av glukuronidering er ikke forventet på grunn av begrenset bidrag fra hvert av UGT-enzymene i glukuronideringen av eltrombopag.

Omtrent 21 % av en eltrombopagdose kan metaboliseres oksidativt. Studier med humane levermikrosomer identifiserte CYP1A2 og CYP2C8 som enzymene som er ansvarlige for oksidering av eltrombopag. Eltrombopag verken hemmer eller induserer CYP enzymene basert på *in vitro* og *in vivo* data (se pkt. 4.5).

In vitro studier viste at eltrombopag er en hemmer av OATP1B1 transporter og en hemmer av BCRP transporter og eltrombopag økte eksponeringen av OATP1B1 og BCRP substratene rosuvastatin i en klinisk interaksjonsstudie (se pkt 4.5). I kliniske studier med eltrombopag, ble det anbefalt en dosereduksjon på 50 % for statiner.

Eltrombopag danner chelat med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink (se pkt 4.2 og 4.5).

In vitro-studier viste at eltrombopag ikke er et substrat for organisk aniontransporter polypeptid, OATP1B1, men er en hemmer av denne transporteren (IC_{50} verdi av 2,7 mikromol [1,2 mikrog/ml]). *In vitro*-studier viste også at eltrombopag er substrat og hemmer av "breast cancer resistance protein" (BCRP) (IC_{50} verdi på 2,7 mikromol [1,2 mikrog/ml]).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt nyrefunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 32 % til 36 % lavere hos personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, og 60 % lavere hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 4.2). Effekt og sikkerhet av eltrombopag er ikke fastslått hos pasienter med både moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og leverfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 41 % høyere hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, og 80 – 93 % høyere hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt.

Betydningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til eltrombopag ved gjentatt administrering ble undersøkt ved en populasjons-farmakokinetisk analyse av 28 friske voksne og 714 pasienter med nedsatt leverfunksjon (673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi). Blant de 714 pasientene hadde 642 lett nedsatt leverfunksjon, 67 hadde moderat nedsatt leverfunksjon og 2 hadde alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med friske frivillige hadde pasientene med lett nedsatt leverfunksjon ca. 111 % (95 % KI: 45 % til 283 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon hadde ca. 183 % (95 % KI: 90 % til 459 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma.

Eltrombopag skal derfor ikke brukes hos ITP pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen. (se pkt 4.2 og 4.4). For pasienter med HCV skal eltrombopag startdose være 25 mg en gang daglig (se pkt. 4.4).

Etnisitet

Påvirkningen av østasiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (31 østasiatiske) og 88 pasienter med ITP (18 østasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde østasiatiske ITP pasienter omtrent 49 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med ikke-østasiatiske pasienter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt 4.2).

Påvirkningen av øst-/sørøst-asiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (145 østasiatiske og 69 sørøstasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde øst-/sørøst-asiatiske pasienter omtrent 55 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med andre etnisiteter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt 4.2).

Kjønn

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (14 kvinner) og 88 pasienter med ITP (57 kvinner). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde kvinnelige ITP pasienter omtrent 23 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter, uten justering for forskjeller i kroppsvekt.

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (260 kvinner). Basert på modellestimater hadde kvinnelige HCV-pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter.

Alder

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 28 friske frivillige, 673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi i alderen 19 til 74 år. Det foreligger ingen PK data på bruk av eltrombopag hos pasienter ≥ 75 år. Basert på modellestimater hadde eldre (≥ 65 år) pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med yngre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatrisk populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Farmakokinetikken til eltrombopag er undersøkt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2, hos 168 pediatriske ITP-pasienter som er dosert én gang daglig. Clearance av eltrombopag i plasma etter oral administrasjon (CL/F) økte med økende kroppsvekt. Effektene av etnisitet og kjønn på CL/F-estimatene av eltrombopag i plasma var konsistente mellom barn og voksne pasienter. Øst-/sørøst-asiatiske pediatriske ITP-pasienter hadde ca 43 % høyere plasma $AUC_{(0-\tau)}$ verdier av eltrombopag sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter. Kvinnelige pediatriske ITP-pasienter hadde ca. 25 % høyere plasma $AUC_{(0-\tau)}$ verdier av eltrombopag i forhold til mannlige pasienter.

De farmakokinetiske parametrene for eltrombopag hos pediatriske pasienter med ITP er vist i tabell 11.

Tabell 11 Geometrisk gjennomsnitt (95 % KI) av farmakokinetiske parametre for eltrombopag i plasma ved steady-state hos pediatriske pasienter med ITP (50 mg én gang daglig doseringsregime)

Alder	C_{max} (mikrog/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (mikrog.t/ml)
12 til 17 år (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 til 11 år (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 til 5 år (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på populasjons PK post-hoc estimater

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og gjentatt dose-toksisitet

Eltrombopag stimulerer ikke produksjonen av blodplater hos mus, rotter eller hunder på grunn av den unike spesifisiteten til TPO-reseptoren. Derfor kan ikke data fra disse dyrene fullt ut brukes til å estimere virkninger relatert til farmakologi av eltrombopag hos mennesker, inkludert reproduksjon og karsinogenitetsstudier.

Behandlingsrelatert katarakt ble påvist hos gnagere og var dose- og tidsavhengig. Ved eksponering ≥ 6 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 6 uker og hos rotter etter 28 ukers dosering. Ved eksponering ≥ 4 ganger den humane kliniske eksponering hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 13 uker og hos rotter etter 39 ukers dosering. Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter dosert fra dag 4-32 (sammenlignbart med et 2 år gammelt barn på slutten av doseringsperioden), ble okulære uklårheter observert (histologi ikke utført) ved 9 ganger maksimal human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag, basert på AUC. Katarakt ble imidlertid ikke observert hos unge rotter som fikk tolererbare doser 5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos pediatriske ITP-pasienter, basert på AUC. Katarakt har ikke blitt observert hos voksne hunder etter 52 ukers dosering ved 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Renal tubulær toksisitet ble observert i studier av opp til 14 dagers varighet hos mus og rotter ved eksponeringer som generelt ble assosiert med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksisitet ble også observert i en 2 års oral karsinogenitetsstudie på mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Effektene var mindre alvorlige ved lavere doser og var karakterisert av et spektrum av regenerative forandringer. Eksponeringen ved den laveste dosen var 1,2 eller 0,8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 0,6 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC. Renale effekter ble ikke observert hos rotter etter 28 uker eller hos hunder etter 52 uker ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 og 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Det ble observert hepatocyttdgenerering og/eller -nekrose, ofte forbundet med økte serum leverenzymmer hos mus, rotter og hunder ved doser som ble forbundet med morbiditet og mortalitet eller var dårlig tolerert. Ingen effekter på lever ble observert etter kronisk dosering hos rotter (28 uker) og hos hunder (52 uker) ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 eller 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Ved dårlig tolererte doser hos rotter og hunder (> 10 eller > 7 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og > 4 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC) ble det observert redusert retikulocyttkonsentrasjon og regenerativ benmargserytroid hyperplasi (kun rotter). Det ble ikke registrert noen effekt på rød cellemasse eller retikulocyttkonsentrasjon etter dosering opptil 28 uker hos rotter, 52 uker hos hunder og 2 år hos mus eller rotter ved maks tolererte doser som var 2 til 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Endostal hyperostose ble observert i en 28 ukers toksisitetsstudie av rotter ved en ikke-tolerert dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger eller 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC). Det ble ikke observert endringer i ben hos mus eller rotter etter livstidseksponering (2 år) ved 4 ganger eller 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Karsinogenisitet og mutagenisitet

Eltrombopag var ikke karsinogent hos mus ved doser opptil 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag (eksponeringer opp til 4 eller 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Eltrombopag var ikke mutagent eller klastogent i bakterielle mutasjonsassay eller i to *in vivo* assays hos rotter (mikronukleus og ukontrollert DNA-syntese, 10 ganger eller 8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 7 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på C_{max}). I et *in vitro* assay på muselymfom var eltrombopag marginalt positiv (< 3 ganger økning i mutasjonsfrekvens). Disse *in vitro* og *in vivo* funnene antyder at eltrombopag ikke utgjør en gentoksisk risiko for mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Eltrombopag hadde ingen innvirkning på kvinnelig fertilitet, tidlig embryonal utvikling eller embryoføtal utvikling hos rotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag (2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller unge (12–17 år) ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Det var heller ingen effekt på embryoføtal utvikling hos kaniner ved doser opp til 150 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (0,3 til 0,5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Ved en maternal toksisk dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos rotter, var allikevel eltrombopagbehandlingen assosiert med embryoletalitet (økt pre- og postimplantasjonstap), redusert fødselsvekt og vekt av gravid livmor i fertilitetsstudien for hunkjønn, og en lav insidens av cervikalribbe og redusert føtal kroppsvekt i den embryoføtale utviklingsstudien. Eltrombopag bør kun brukes under graviditet hvis forventet fordel veier opp for den mulige risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag hadde ingen innvirkning på mannlig fertilitet hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (3 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). I den pre- og postnatale utviklingsstudien hos rotter var det ingen uønskede effekter på graviditet, kalving eller amming på F₀ hunnrotter ved maternale ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag) og ingen effekter på vekst, utvikling, nevrooppførsel eller reproduktiv funksjon hos avkommet (F₁). Eltrombopag ble detektert i plasma hos alle F₁ rottevalpene i hele den 22 timers prøvetaksperioden etter administrering av legemidlet til F₀ moren, noe som viser at rottevalpenes eksponering for eltrombopag sannsynligvis var via amming.

Fototoksisitet

In vitro-studier av eltrombopag antyder en potensiell risiko for fototoksisitet. Det ble allikevel ikke funnet bevis for kutan fototoksisitet (10 eller 7 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 5 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) eller okulær fototoksisitet (≥ 4 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos gnagere. Videre viste en klinisk farmakologistudie hos 36 personer ingen bevis for økt fotosensitivitet etter administrering av 75 mg eltrombopag. Dette ble målt ved "delayed phototoxic index". En potensiell risiko for fotoallergi kan allikevel ikke utelukkes siden det ikke var mulig å gjennomføre preklinisk studie for dette.

Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter ble okulære uklarheter observert. Ved tolererbare doser ble ikke-okulære uklarheter observert (se avnitt over 'Sikkerhetsfarmakologi og gjentatt dose-toksisitet). Tatt i betraktning eksponeringsmarginene basert på AUC, kan det derfor ikke utelukkes en risiko for eltrombopag-relatert katarakt hos pediatrike pasienter. Det er ingen funn hos unge rotter som tyder på en større risiko for toksisitet ved eltrombopagbehandling hos pediatrike i forhold til voksne ITP-pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Titandioksid (E171)

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Makrogol 400 (E1521)

Polysorbat 80 (E433)

Titandioksid (E171)

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Rødt jernoksid (E172)

Gult jernoksid (E172)

Makrogol 400 (E1521)

Titandioksid (E171)

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne

Magnesiumstearat

Mannitol (E421)

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon

Natriumstivelseglykolat

Tablettdrasjering

Hypromellose (E464)

Rødt jernoksid (E172)

Svart jernoksid (E172)

Makrogol 400 (E1521)

Titandioksid (E171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Filmdrasjerte tabletter

Aluminiumblistre (PA/Alu/PVC/Alu) i en kartong som inneholder 14 eller 28 filmdrasjerte tabletter og multipakning som inneholder 84 (3 pakker á 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelsene blir nødvendigvis markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

Vista Building

Elm Park, Merrion Road

Dublin 4

Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. Mars 2010

Dato for siste fornyelse: 15. Januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Rødbrunt til gult pulver

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Revolade er indisert til behandling av voksne pasienter med primær immun trombocytopeni (ITP) som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indisert til behandling av pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre med primær immun trombocytopeni (ITP) som varer 6 måneder eller lengre fra diagnosetidspunkt og som er motstandsdyktige overfor annen behandling (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner) (se pkt. 4.2 og 5.1).

Revolade er indisert for behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk hepatitt C virus (HCV) infeksjon, hvor graden av trombocytopeni er hovedårsaken som hindrer initiering eller begrenser muligheten for å opprettholde optimal interferon-basert behandling (se pkt. 4.4 og 5.1).

Revolade er indisert hos voksne pasienter med ervervet alvorlig aplastisk anemi som enten er refraktære overfor tidligere immunosuppressiv behandling eller som allerede er omfattende behandlet og uegnet for hematopoetisk stamcelletransplantasjon (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med eltrombopag skal initieres og skje under tilsyn av lege med erfaring fra behandling av hematologiske sykdommer eller med håndtering av kronisk hepatitt C og tilhørende komplikasjoner.

Dosering

Dosering av eltrombopag må tilpasses individuelt basert på pasientens blodplatetall. Målet med behandlingen skal ikke være å normalisere blodplatetallet.

Pulver til mikstur, suspensjon kan føre til høyere eksponering av eltrombopag enn tablettformuleringen (se pkt. 5.2). Ved bytte mellom tablett og pulver til mikstur, suspensjon, bør blodplatetallet overvåkes ukentlig i 2 uker.

Immun (primær) trombocytopeni

Bruk lavest mulig dose eltrombopag for å oppnå og vedlikeholde et blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter. Dosejusteringer er basert på respons av blodplatetallet. Eltrombopag må ikke brukes for å normalisere blodplatetallet. Generelt i kliniske studier ble et økt blodplatetall observert i løpet av 1-2 uker etter eltrombopag-initiering som deretter ble redusert i løpet av 1-2 uker etter seponering.

Voksne og pediatrik populasjon i alderen 6 til 17 år

Den anbefalte startdosen for eltrombopag er 50 mg én gang daglig. For pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav bør eltrombopag initieres ved en redusert dose på 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon i alderen 1 til 5 år

Anbefalt startdose av eltrombopag er 25 mg én gang daglig.

Monitorering og dosejustering

Etter initiering av eltrombopag, må dosen justeres for å oppnå og beholde et blodplatetall på $\geq 50\,000$ /mikroliter, som er nødvendig for å redusere risikoen for blødninger. En daglig dose på 75 mg må ikke overskrides.

Klinisk hematologi og levertester bør monitoreres regelmessig i løpet av terapi med eltrombopag og doseregimet for eltrombopag bør justeres basert på blodplatetall som beskrevet i tabell 1. Under terapi med eltrombopag skal fullstendige blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod vurderes ukentlig inntil et stabilt blodplatetall ($\geq 50\,000$ /mikroliter i minst 4 uker) er oppnådd. Deretter skal det månedlig utføres komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod.

Tabell 1 Dosejustering av eltrombopag hos ITP-pasienter

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers terapi	Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 75 mg/dag*.
$\geq 50\,000$ /mikroliter til $\leq 150\,000$ /mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag og/eller samtidig ITP-behandling for å beholde blodplatetallet på et nivå som unngår eller reduserer blødning.
> 150 000/mikroliter til $\leq 250\,000$ /mikroliter	Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer*.
> 250 000/mikroliter	Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er $\leq 100\,000$ /mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 25 mg.

* For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang annenhver dag, øk dosen til 25 mg én gang daglig.

♦ For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang daglig, bør en dosering på 12,5 mg én gang daglig vurderes eller alternativt en dose på 25 mg én gang annenhver dag.

Eltrombopag kan administreres sammen med andre medisiner mot ITP. Doseregimet for samtidig administrerte medisiner mot ITP bør justeres som medisinsk passende, for å unngå overdreven økning i blodplatetall under terapi med eltrombopag.

Det er nødvendig å vente minst 2 uker med å vurdere effekt av dosejustering på blodplaterespons før neste dosejustering vurderes.

Standard dosejustering for eltrombopag, enten økning eller reduksjon, er 25 mg én gang daglig.

Seponering

Behandling med eltrombopag skal seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å hindre klinisk signifikant blødning etter 4 uker med eltrombopagterapi ved 75 mg én gang daglig.

Pasienten skal jevnlig evalueres klinisk, og behandlende lege må avgjøre på individuell basis om behandlingen skal fortsette. Hos ikke-splenektomerte pasienter bør dette inkludere en utredning i forhold til splenektomi. Tilbakefall av trombocytopeni er mulig etter seponering av behandlingen (se pkt. 4.4).

Kronisk hepatitt C (HCV) assosiert trombocytopeni

Når eltrombopag administreres i kombinasjonsbehandling med antivirale legemidler, bør det henvises til preparatomtalen til det respektive legemidlet som administreres samtidig for fullstendige administrasjonsdetaljer samt annen relevant sikkerhetsinformasjon eller kontraindikasjoner.

I kliniske studier begynte blodplatetallet vanligvis å øke innen 1 uke etter oppstart med eltrombopag. Formålet med behandlingen med eltrombopag bør være å oppnå minimalt blodplatenivå nødvendig for å initiere antiviral behandling, i samsvar med kliniske anbefalinger. I løpet av den antivirale behandlingen bør formålet være å opprettholde blodplatetallet på et nivå som forhindrer risiko for komplikasjoner relatert til blødning, normalt rundt 50 000-75 000/mikroliter. Blodplatetall > 75 000/mikroliter bør unngås. Lavest mulige dose eltrombopag for å oppnå riktig nivå bør brukes. Dosejusteringer er basert på respons av blodplatetallet.

Initialt doseregime

Startdosen for eltrombopag bør være 25 mg én gang daglig. Ingen doseringsjusteringer er nødvendig for HCV-pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav eller for pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Monitorering og dosejustering

Eltrombopagdosen kan økes med 25 mg hver 2.uke for å oppnå blodplatetallet som er nødvendig for å initiere antiviral behandling. Monitorer blodplatetallet hver uke før antiviral behandlingsinitiering. Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet reduseres så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås (se tabell 2).

Under den antivirale behandlingen bør eltrombopagdosen justeres som nødvendig for å unngå dosereduksjoner av peginterferon på grunn av redusert blodplatetall som kan utsette pasientene for økt risiko for blødning (se tabell 2). Monitorer blodplatetallet hver uke under antiviral behandling inntil et stabilt blodplatetall er oppnådd. Komplette blodtelling (FBC), inkludert blodplatetall og utstryk av perifert blod bør deretter utføres månedlig. Dosereduksjon på 25 mg av den daglige dosen skal vurderes dersom blodplatetallet overstiger det nødvendige nivået. Det anbefales å vente 2 uker med å vurdere effekten av denne dosejusteringen og eventuelle senere dosejusteringer.

En dose på 100 mg én gang daglig må ikke overskrides.

Tabell 2 Dosejustering av eltrombopag hos HCV-pasienter under antiviral behandling

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling	Øk daglig dose med 25 mg til maksimalt 100 mg/dag.
≥ 50 000/mikroliter til ≤ 100 000/mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag nødvendig for å unngå dosereduksjon av peginterferon
> 100 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter	Reduser den daglige dosen med 25 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer*.
> 150 000/mikroliter	Stopp behandlingen med eltrombopag og øk frekvensen av blodplatemonitorering til to ganger i uken. Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 25 mg*.

* For pasienter som bruker 25 mg eltrombopag én gang daglig bør det vurderes å re-initiere en dosering på 25 mg annenhver dag.

♦ Ved initiering av antiviral behandling kan blodplatetallet falle så umiddelbar dosejustering av eltrombopag bør unngås.

Seponering

Behandling med eltrombopag bør seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til et nivå som er tilstrekkelig for å initiere antiviral behandling etter 2 uker med eltrombopag-behandling ved 100 mg én gang daglig.

Behandling med eltrombopag bør avsluttes ved seponering av den antivirale behandlingen hvis det ikke er begrunnet av andre årsaker. Overdreven respons på blodplatetallet (som diskutert i tabell 2) eller viktige, unormale leverenzymverdier nødvendiggjør også seponering.

Alvorlig aplastisk anemi

Initialt doseregime

Anbefalt startdose for eltrombopag er 50 mg én gang daglig. En redusert startdose på 25 mg én gang daglig er anbefalt for pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opprinnelse (se pkt. 5.2). Behandling bør ikke initieres dersom pasienten har eksisterende cytotogenetiske abnormaliteter i kromosom 7.

Monitorering og dosejustering

Hematologiske responser krever dosetitrering, generelt opp til 150 mg, og kan ta inntil 16 uker etter oppstart av eltrombopag (se pkt. 5.1). Dosen av eltrombopag bør justeres med 50 mg hver 2. uke for å oppnå blodplatetall ≥ 50 000/mikroliter. For pasienter som tar 25 mg eltrombopag én gang daglig bør dosen økes til 50 mg én gang daglig før dosen økes med 50 mg. Daglig dose må ikke overskride 150 mg. Klinisk hematologi og levertester bør monitoreres regelmessig under hele behandlingen med eltrombopag og doseregimet for eltrombopag bør justeres basert på blodplatetall som beskrevet i tabell 3.

Tabell 3 Dosejusteringer av eltrombopag hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi

Blodplatetall	Dosejustering eller respons
< 50 000/mikroliter etter minst 2 ukers behandling	Øk daglig dose med 50 mg til maksimalt 150 mg /dag Pasienter som tar 25 mg én gang daglig bør øke dosen til 50 mg én gang daglig før de øker dosemengden med 50 mg.
≥ 50 000/mikroliter til ≤ 150 000/mikroliter	Bruk laveste dose av eltrombopag nødvendig for å opprettholde blodplatetall.
> 150 000/mikroliter til ≤ 250 000/mikroliter	Reduser daglig dose med 50 mg. Vent 2 uker med å vurdere effekten av denne og eventuelle senere dosejusteringer.
> 250 000/mikroliter	Stopp behandling med eltrombopag i minst 1 uke Så snart blodplatetallet er ≤ 100 000/mikroliter, start opp behandlingen igjen med en dose redusert med 50 mg.

Nedtrapping av trilineær (hvite blodceller, røde blodceller og blodplater) respondere

For pasienter som oppnår en trilineær respons, inkludert uavhengighet av transfusjon som varer i minst 8 uker, kan eltrombopagdosene reduseres med 50 %.

Dersom verdiene er stabile etter 8 uker med redusert dose, må eltrombopag seponeres og blodplateverdiene monitoreres. Dersom blodplateverdiene faller til < 30 000/mikroliter, hemoglobin faller til < 9 g/dl eller absolutt antall nøytrofile (ANC) < $0,5 \times 10^9/l$, kan siste effektive dose med eltrombopag startes opp igjen.

Seponering

Dersom det ikke forekommer noen hematologisk respons etter 16 uker med eltrombopagbehandling, bør behandlingen seponeres. Dersom nye cytogenetiske abnormaliteter oppdages, må det vurderes om det er hensiktsmessig å fortsette med eltrombopag (se pkt. 4.4 og 4.8). Overdreven respons på blodplatetallet (som beskrevet i tabell 3) eller viktige unormale leverenzymverdier nødvendiggjør også seponering av eltrombopag (se pkt. 4.8).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen.

Dersom bruken av eltrombopag er vurdert som nødvendig hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon skal startdosen være 25 mg én gang daglig. Etter oppstart av eltrombopag til pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man vente 3 uker før dosen økes.

Ingen dosejustering er nødvendig for trombocytopenie pasienter med kronisk HCV og lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≤ 6). For kronisk HCV-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi med nedsatt leverfunksjon bør startdosen være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2). Etter oppstart av eltrombopag til pasienter med nedsatt leverfunksjon, bør man vente 2 uker før dosen økes.

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert leverdekompensasjon og tromboemboliske hendelser (TEE) hos trombocytopenie pasienter med avansert kronisk leversykdom behandlet med eltrombopag, enten ved forberedelse til invasive prosedyrer eller hos HCV-pasienter som undergår antiviral behandling (se pkt. 4.4 og 4.8).

Eldre

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos ITP-pasienter som er 65 år og eldre og ingen klinisk erfaring hos ITP-pasienter over 85 år. I de kliniske studiene av eltrombopag ble det totalt sett ikke observert klinisk signifikante forskjeller i sikkerhet mellom pasienter som var minst 65 år og yngre pasienter. Andre rapporterte kliniske erfaringer har ikke vist forskjeller i respons mellom eldre og yngre pasienter, men det kan ikke utelukkes høyere sensitivitet hos enkelte eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Det er begrensede data på bruk av eltrombopag hos HCV-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi over 75 år. Forsiktighet bør utvises hos disse pasientene (se pkt. 4.4).

Øst-/sørøst-asiatiske pasienter

For voksne og pediatriske pasienter med øst-/sørøst-asiatisk opphav, inkludert de med nedsatt leverfunksjon, bør startdosen på eltrombopag være 25 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

Pasientens blodplatetall skal fortsatt monitoreres og standard kriteria for dosejustering skal følges.

Pediatrisk populasjon

Revolade er ikke anbefalt til barn under 1 år med ITP på grunn av utilstrekkelige data vedrørende sikkerhet og effekt. Sikkerhet og effekt av eltrombopag er ikke blitt klarlagt hos barn og ungdom (< 18 år) med kronisk HCV-relatert trombocytopeni eller alvorlig aplastisk anemi. Ingen data er tilgjengelig.

Administrasjonsmåte (se pkt. 6.6)

Oral bruk.

Miksturen bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som syrenøytraliserende, melkeprodukter (eller andre matvarer som inneholder kalsium), eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer (f.eks. jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink) (se pkt. 4.5 og 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor eltrombopag eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Det er økt risiko for bivirkninger, inkludert potensielt fatal hepatisk dekompensasjon og tromboemboliske hendelser hos trombocytopeniske HCV-pasienter med avansert kronisk leversykdom, som definert ved lave albuminnivåer ≤ 35 g/l eller "model for end stage liver disease" (MELD) score ≥ 10 ved behandling med eltrombopag i kombinasjon med interferonbasert behandling. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde vedvarende virologisk respons (SVR) sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Behandling med eltrombopag hos disse pasientene bør kun initieres av leger som har erfaring med håndtering av avansert HCV og kun hvis risikoen ved trombocytopeni eller antiviral behandlingsutsettelse nødvendiggjør intervensjon. Disse pasientene må monitoreres nøye hvis behandlingen anses som klinisk indisert.

Kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått i kombinasjon med direktevirkende antivirale legemidler godkjent for behandling av kronisk hepatitt C infeksjon.

Risiko for hepatotoksisitet

Administrering av eltrombopag kan forårsake unormal leverfunksjon og alvorlig levertoksisitet, som kan være livstruende (se pkt. 4.8).

Måling av alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin i serum før oppstart av terapi med eltrombopag skal utføres annenhver uke under dosejusteringsfasen, og månedlig etter etablering av stabil dose. Eltrombopag hemmer UGT1A1 og OATP1B1 som kan føre til indirekte hyperbilirubinemi. Ved forhøyet bilirubin bør fraksjonering utføres. Abnormal serum lever-test skal vurderes med gjentatt testing innen 3 – 5 dager. Dersom abnormale testresultater er bekreftet, skal serum levertester monitoreres til abnormaliteten går over, stabiliseres, eller returnerer til baseline nivå. Seponer eltrombopag dersom ALAT-nivået øker (≥ 3 ganger øvre normalgrense [$\times$ ULN] hos pasienter med normal leverfunksjon, eller $\geq 3 \times$ baseline eller $> 5 \times$ ULN, den verdien som er lavest, hos pasienter med forhøyede transaminaser før behandling) og er:

- progressiv, eller
- vedvarende i ≥ 4 uker, eller
- opptrer sammen med økt direkte bilirubin, eller
- opptrer sammen med kliniske symptomer på leverskade eller bevis for hepatisk dekompensasjon

Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med leversykdom. Det bør brukes en lavere startdose av eltrombopag hos ITP-pasienter og pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Tett oppfølging er nødvendig ved administrering til pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Leverdekompensasjon hos pasienter med kronisk hepatitt C: Monitorering er nødvendig hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline.

Kroniske HCV-pasienter med levercirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopeniske pasienter med HCV, forekom leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med en MELD score ≥ 10 ved baseline, var det 3 ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Fordelene ved behandling med hensyn til antall pasienter som oppnådde SVR sammenlignet med placebo var i tillegg moderate hos disse pasientene (spesielt hos pasientene med baseline albumin ≤ 35 g/l) sammenlignet med den totale gruppen. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon. Se den respektive preparatomtalen til interferon for seponeringskriterier. Eltrombopag bør avsluttes hvis antiviral behandling seponeres som følge av leverdekompensasjon.

Trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopeniske pasienter med HCV som fikk interferonbasert behandling ($n = 1\,439$), forekom TEE hos 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasienter (1 %) behandlet med placebo. Rapporterte trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner inkluderte både venøse og arterielle hendelser. Størstedelen av TEEene var ikke alvorlig og ble behandlet innen studieslutt. Portvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo). Ingen spesifikk tidsmessig sammenheng mellom behandlingsstart og TEE-hendelse ble observert. Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasientene skal monitoreres nøye for tegn og symptomer på TEE.

Det er funnet økt risiko for TEE hos pasienter med kronisk leversykdom (CLD) som var behandlet med 75 mg eltrombopag én gang daglig i 2 uker som forberedelse for invasive prosedyrer. Seks av 143 (4 %) voksne pasienter med CLD som fikk eltrombopag fikk TEE (alle i portvenesystemet) og to av de 145 (1 %) pasientene i placebogruppen fikk TEE (ett tilfelle i portvenesystemet og ett hjerteinfarkt). 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag opplevde den trombotiske komplikasjonen ved blodplatetall > 200 000/mikroliter og innen 30 dager etter siste dose eltrombopag. Eltrombopag er ikke indisert for behandling av trombocytopeni hos pasienter med kronisk leversykdom som forberedelse til invasive prosedyrer.

I kliniske studier av eltrombopag mot ITP ble det observert tromboemboliske hendelser ved lave og normale blodplatetall. Forsiktighet må utvises når eltrombopag administreres til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme inkludert, men ikke begrenset til arvede (f.eks. Faktor V Leiden) eller ervervede risikofaktorer (f.eks. ATIII-mangel, antifosfolipidsyndrom), høy alder, pasienter med lengre perioder med immobilisering, maligne tilstander, prevensjonsmidler og hormonerstatningsterapi, operasjon/traumer, overvekt og røyking. Blodplatetallet skal overvåkes nøye og dosereduksjon eller seponering av eltrombopag må vurderes hvis blodplatetallet overskrider målnivået (se pkt. 4.2). Nytt-risiko-balansen skal vurderes hos pasienter som har risiko for TEE uansett etiologi.

Ingen tilfeller av TEE ble identifisert i en klinisk studie av refraktær alvorlig aplastisk anemi. Risikoen for slike tilfeller kan imidlertid ikke utelukkes hos denne pasientpopulasjonen, som følge av begrenset antall eksponerte pasienter. Ettersom den høyeste godkjente dosen er indisert for pasienter med alvorlig aplastisk anemi (150 mg/dag) og på grunn av reaksjonens natur, kan TEE forventes hos denne pasientpopulasjonen.

Eltrombopag skal ikke brukes hos ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen. Dersom behandling vurderes som nødvendig må det utvises forsiktighet ved administrering av eltrombopag til ITP-pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt 4.2 og 4.8).

Blødninger etter seponering av eltrombopag

Det er sannsynlig at trombocytopeni residiverer etter seponering av eltrombopagbehandlingen. Etter seponering av eltrombopag returnerer blodplatetallet tilbake til baseline-nivå innen to uker hos de fleste pasientene. Dette øker risikoen for blødninger, og i noen tilfeller kan dette føre til blødninger. Denne risikoen er økt hvis eltrombopagbehandlingen seponeres mens antikoagulatia eller blodfortynnende legemidler gis. Dersom eltrombopag seponeres anbefales det at ITP-behandlingen gjenopptas i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling. Ytterligere medisinsk støtte kan inkludere seponering av antikoagulantia og/eller blodfortynnende terapi, reversering av antikoagulering, eller trombocyttransfusjon. Blodplatetallet må overvåkes ukentlig i 4 uker etter seponering av eltrombopag.

En høyere forekomst av gastrointestinal blødning (inkludert alvorlige og fatale tilfeller) er rapportert etter seponering av peginterferon, ribavirin og eltrombopag i HCV kliniske studier. Etter seponering av behandling bør pasientene monitoreres for tegn og symptomer på gastrointestinal blødning.

Dannelse av benmargsretikulin og risiko for benmargsfibrose

Eltrombopag kan øke risiko for utvikling av retikulinfiber i benmarg. Som for andre trombopoietin-reseptor (TPO-R) agonister, er det ikke enda klarlagt hvilken relevans disse funnene har.

Før oppstart av eltrombopag skal utstryk av perifert blod undersøkes nøye for å fastslå baseline-nivå av cellulære morfologiske abnormaliteter. Etter identifisering av stabil dose for eltrombopag, skal det månedlig tas fullstendig blodtelling (FBC) med differensialtelling av hvite blodceller (WBC). Hvis det oppdages umodne eller dysplastiske celler, må utstryk av perifert blod undersøkes for nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter (f.eks. "teardrop" og røde blodceller med kjerne, umodne hvite blodceller) eller cytopeni(er). Hvis pasienten utvikler nye eller forverrede morfologiske abnormaliteter eller cytopeni(er), seponer eltrombopag og vurder benmargsbiopsi, inkludert fibrosefarging.

Progresjon av eksisterende myelodysplastiske syndromer (MDS)

Det er en teoretisk mulighet at TPO-R-agonister kan stimulere progresjonen av eksisterende maligne hematologiske tilstander som MDS. TPO-R-agonister er vekstfaktorer som fører til trombopoietisk stamcelleekspansjon, differensiering og blodplateproduksjon. TPO-R uttrykkes hovedsakelig på overflaten til cellene i den myeloide cellelinjen.

I kliniske studier med en TPO-R-agonist hos pasienter med MDS er det observert tilfeller av forbigående økning i antall blastceller samt rapporterte tilfeller av MDS-sykdomsprogresjon til akutt myeloid leukemi (AML).

Diagnosen ITP eller alvorlig aplastisk anemi hos voksne og eldre skal bekreftes ved å utelukke andre kliniske tilstander som kan forårsake trombocytopeni, spesielt må en MDS-diagnose utelukkes. Det bør vurderes å ta en benmargsbiopsi i løpet av sykdomsutviklingen og behandlingsforløpet, spesielt hos pasienter over 60 år og hos pasienter med systemiske symptomer og unormale tegn som f.eks. økt antall perifere blastceller.

Effekt og sikkerhet av Revolade ved behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS har ikke blitt fastslått. Med unntak av kliniske studier skal ikke Revolade brukes til behandling av trombocytopeni forårsaket av MDS.

Cytogenetiske abnormaliteter og progresjon til MDS/AML hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi

Cytogenetiske abnormaliteter forekommer som kjent hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. Det er ikke kjent om eltrombopag øker risikoen for cytogenetiske abnormaliteter hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi. I kliniske fase II-studier av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag, med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 17,1 % av voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag ved en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % av voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

I kliniske studier med eltrombopag på alvorlig aplastisk anemi, ble 4 % av pasientene (5/133) diagnostisert med MDS. Mediantiden til diagnose var 3 måneder fra start av eltrombopagbehandling.

For alvorlig aplastisk anemi-pasienter refraktære overfor eller omfattende behandlet med tidligere immunosuppressiv behandling, er benmargsundersøkelse med aspirasjon for cytogenetikk anbefalt før initiering av eltrombopag, etter 3 måneder med behandling og 6 måneder etter det. Dersom nye cytogenetiske abnormaliteter oppdages, må det vurderes om det er hensiktsmessig å fortsette med eltrombopag.

Okulære forandringer

I toksikologistudier av eltrombopag ble det observert katarakt hos gnagere (se pkt. 5.3). I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopenes pasienter med HCV som fikk interferonbehandling (n = 1 439) ble progresjon av eksisterende baseline katarakt eller tilfeller av katarakt rapportert hos 8 % i eltrombopag-gruppen og 5 % i placebogruppen. Retinablødninger (overveiende grad 1 eller 2) er rapportert hos HCV-pasienter som fikk interferon, ribavirin og eltrombopag (2 % i eltrombopag-gruppen og 2 % i placebogruppen). Blødningene forekom på overflaten av retina (preretina), under retina (subretina) eller innenfor retinavevet. Rutinemessig, oftalmologisk monitorering av pasienter er anbefalt.

QT/QTc-forlengelse

En QTc-studie hos friske frivillige som fikk 150 mg eltrombopag pr. dag viste ingen klinisk signifikant effekt på hjerterepolarisering. Forlengelse av QTc-intervallet er rapportert i kliniske studier hos pasienter med ITP og trombocytopenes pasienter med HCV. Den kliniske signifikansen for disse hendelsene med QTc-forlengelse er ikke kjent.

Tap av respons til eltrombopag

Tap av respons eller mangel på å opprettholde blodplaterespons med eltrombopagbehandling innenfor det anbefalte doseområdet, må etterfølges av undersøkelse av forårsakende faktorer, inkludert økt benmargsretikulinn.

Pediatrisk populasjon

Advarslene og forsiktighetsreglene for ITP over gjelder også for den pediatriske populasjonen.

Påvirkning på laboratorietester

Eltrombopag har sterk farge og kan derfor potensielt påvirke noen laboratorietester. Misfarging av serum og påvirkning på totalbilirubin- og kreatinintester har vært rapportert hos pasienter som brukte Revolade. Dersom laboratorieresultater og kliniske observasjoner ikke samsvarer, kan en ny test ved bruk av en annen metode være til hjelp for vurdere validiteten til resultatet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekt av eltrombopag på andre legemidler

HMG-CoA-reduktasehemmere

Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 5 dager sammen med en enkelt dose på 10 mg av OATP1B1 og BCRP- substratet rosuvastatin til 39 friske frivillige personer, økte rosuvastatin plasma C_{max} med 103 % (90 % konfidensintervall [KI]: 82 %, 126 %) og $AUC_{0-\infty}$ med 55 % (90 % KI: 42 %, 69 %). Det er også forventet interaksjon med andre HMG-CoA-reduktasehemmere som atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin og simvastatin. Når eltrombopag gis sammen med statiner, bør det vurderes å redusere statindosen og pasienten bør overvåkes for statinbivirkninger (se pkt. 5.2).

Substrater for OATP1B1 og BCRP

Administrering av eltrombopag sammen med substrater for OATP1B1 (f.eks. metotreksat) og BCRP (f.eks. topotekan og metotreksat) bør gjøres med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Cytokrom P450- substrater

I studier det ble benyttet humane levermikrosomer viste eltrombopag (opptil 100 mikromolar) ingen *in vitro* hemming av CYP450 enzymene 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, og 4A9/11 og var en hemmer av CYP2C8 og CYP2C9 som målt ved bruk av paklitaxel og diklofenak som probesubstrater. Administrering av eltrombopag 75 mg én gang daglig i 7 dager til 24 friske frivillige menn verken hemmet eller induiserte metabolismen av probesubstratene for 1A2 (koffein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen), eller 3A4 (midazolam) hos mennesker. Det forventes ingen klinisk signifikante interaksjoner når eltrombopag gis sammen med substrater for CYP450 (se pkt. 5.2).

HCV-proteasehemmere

Dosejustering er ikke nødvendig når eltrombopag administreres samtidig med enten telaprevir eller boceprevir. Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag sammen med 750 mg telaprevir hver 8. time endret ikke plasmaeksposeringen av telaprevir.

Samtidig administrering av en enkeltdose på 200 mg eltrombopag sammen med 800 mg boceprevir hver 8. time endret ikke boceprevir $AUC_{(0-\tau)}$ i plasma, men økte C_{max} med 20 %, og reduserte C_{min} med 32 %. Den kliniske relevansen av reduksjonen i C_{min} har ikke blitt klarlagt, og økt klinisk monitorering og laboratoriemonitorering for HCV-suppresjon er anbefalt.

Effekt av andre legemidler på eltrombopag

Ciklosporin

Redusert eksponering for eltrombopag ble observert ved samtidig administrering av 200 mg og 600 mg ciklosporin (en BCRP-hemmer). Samtidig administrering av 200 mg ciklosporin senket eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 25 % og 18 %. Samtidig administrering av 600 mg ciklosporin senket eltrombopag sin C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ med henholdsvis 39 % og 24 %. Dosen av eltrombopag kan justeres under behandlingen ut ifra pasientens blodplatetall (se pkt. 4.2). Blodplatetallet bør overvåkes minst ukentlig i 2 til 3 uker når eltrombopag administreres sammen med ciklosporin. Dosen av eltrombopag må kanskje økes basert på disse blodplatetallene.

Polyvalente kationer (chelatering)

Eltrombopag danner chelater med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink. Administrering av en enkelt dose eltrombopag 75 mg sammen med et syrenøytraliserende middel (1524 mg aluminiumhydroksid og 1425 mg magnesiumkarbonat) reduserte eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 70 % (90 % KI: 64 %, 76 %) og C_{max} med 70 % (90 % KI: 62 %, 76 %). Eltrombopag bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som syrenøytraliserende, melkeprodukter eller mineraltilskudd som inneholder polyvalente kationer for å unngå signifikant reduksjon i absorpsjon av eltrombopag på grunn av dannelsen av chelater (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Koadministrering av eltrombopag sammen med lopinavir/ritonavir kan forårsake reduksjon i konsentrasjonen av eltrombopag. En studie på 40 friske frivillige viste at koadministrering av en enkelt 100 mg dose eltrombopag sammen med gjentatt dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig resulterte i en reduksjon i eltrombopags plasma $AUC_{0-\infty}$ med 17 % (90 % KI: 6,6 %, 26,6 %). Forsiktighet må derfor utvises når eltrombopag koadministreres sammen med lopinavir/ritonavir. Blodplatetallet skal derfor overvåkes nøye når lopinavir/ritonavir initieres eller seponeres for å sikre god medisinsk kontroll av eltrombopagdosene.

CYP1A2- og CYP2C8-hemmere og induktorer

Eltrombopag metaboliseres via flere veier, inkludert CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (se pkt. 5.2). Legemidler som hemmer eller induserer ett enkelt enzym forventes ikke å signifikant påvirke plasmakonsentrasjonen til eltrombopag, mens legemidler som hemmer eller induserer multiple enzymer potensielt kan øke (f.eks. fluvoksamin) eller redusere (f.eks. rifampicin) konsentrasjonen av eltrombopag.

HCV-proteasehemmere

Resultat fra en legemiddel-legemiddel farmakokinetisk (PK) interaksjonsstudie viste at samtidig administrasjon av gjentatte doser boceprevir på 800 mg hver 8. time eller telaprevir på 750 mg hver 8. time med en enkeltdose av eltrombopag på 200 mg, ikke hadde noen klinisk signifikant påvirkning på plasmaeksposeringen til eltrombopag.

Legemidler mot ITP

Legemidler brukt til behandling av ITP i kombinasjon med eltrombopag i kliniske studier inkluderer kortikosteroider, danazol og/eller, azatioprin, intravenøs immunoglobulin (IVIg), og anti-D immunoglobulin. Blodplatetallet skal overvåkes når eltrombopag gis i kombinasjon med andre legemidler mot ITP for å unngå blodplatetall utenfor det anbefalte området (se pkt. 4.2).

Interaksjoner med mat

Administrering av eltrombopag tabletter eller pulver til mikstur, suspensjon med et kalsiumrikt måltid (f.eks. et måltid som bestod av melkeprodukter) reduserte plasma eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} betydelig. Ved administrering av eltrombopag 2 timer før, eller 4 timer etter et kalsiumrikt måltid, eller med et kalsiumfattig måltid (< 50 mg kalsium) så man imidlertid ikke noen klinisk signifikant grad av reduksjon i plasmeksposeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2).

Administrering av én enkelt 50 mg dose eltrombopag i tablettform med en standard kaloririk, fettrik frokost som inkluderte melkeprodukter, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 59 % og gjennomsnittlig C_{max} med 65 %.

Administrering av én enkelt 25 mg dose eltrombopag som pulver til mikstur, suspensjon med et måltid rikt på kalsium, med et moderat fett- og kaloriinnhold, reduserte gjennomsnittlig plasma $AUC_{0-\infty}$ av eltrombopag med 75 % og gjennomsnittlig C_{max} med 79 %. Denne eksponeringsreduksjonen var mindre når en enkelt dose 25 mg eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon ble gitt 2 timer før et kalsiumrikt måltid (gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ ble redusert med 20 % og gjennomsnittlig C_{max} med 14 %).

Mat med lite kalsium (< 50 mg kalsium) inkludert frukt, mager skinke, storfekjøtt og fruktjuice (uten tilsatt kalsium, magnesium eller jern), soyamelk og korn påvirket ikke eksponeringen av eltrombopag i plasma signifikant, uavhengig av kalori- og fettinnhold (se pkt. 4.2 og 4.5).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det finnes ingen eller begrenset mengde data fra bruk av eltrombopag hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduktiv toksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risiko for mennesker er ikke kjent.

Revolade er ikke anbefalt under graviditet.

Fertile kvinner / Prevensjon hos menn og kvinner

Revolade er ikke anbefalt hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er uvisst om eltrombopag eller dens metabolitter skilles ut i human brystmelk. Dyrestudier har vist at eltrombopag sannsynligvis skilles ut i melk (se pkt 5.3). Det kan derfor ikke utelukkes at det ammende barnet utsettes for risiko. Det må avgjøres om pasienten skal slutte å amme eller fortsette med/avstå fra Revolade, basert på vurdering av barnets fordel av å amme og morens fordel av terapi.

Fertilitet

Fertiliteten hos hann- og hunnrotter ble ikke påvirket ved doser som er sammenlignbare med doser administrert til mennesker. En risiko for mennesker kan imidlertid ikke utelukkes (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Eltrombopag har ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Det bør imidlertid tas hensyn til pasientens kliniske status samt bivirkningsprofilen til eltrombopag (inkludert svimmelhet og redusert våkenhet) ved vurdering av pasientens evne til utføre oppgaver som krever vurderingsevner, motoriske- og kognitive ferdigheter.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Immunmediert trombocytopeni hos voksne og pediatriske pasienter

Sikkerhet av Revolade ble undersøkt hos voksne pasienter (N = 763) ved bruk av samlede data fra dobbeltblinde, placebokontrollerte studier TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, hvor 403 pasienter ble eksponert for Revolade og 179 for placebo. I tillegg ble data fra de fullførte åpne studiene (N = 360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 brukt (se pkt. 5.1). De mest alvorlige bivirkningene var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: kvalme, diaré, økt alaninaminotransferase og rygg smerter.

Sikkerhet av Revolade hos pediatriske pasienter (fra 1 til 17 år) med tidligere ITP-behandling er vist ved to studier (N = 171) (se pkt. 5.1). PETIT2 (TRA115450) var en todelt, dobbeltblindet og åpen, randomisert placebokontrollert studie. Pasienter ble randomisert 2:1 og fikk Revolade (n = 63) eller placebo (n = 29) i opptil 13 uker i den randomiserte delen av studien. PETIT (TRA108062) var en tredelt, forskjøvet kohort, åpen og dobbeltblindet, randomisert, placebo-kontrollert studie. Pasientene ble randomisert 2:1 og fikk Revolade (n = 44) eller placebo (n = 21) i opptil 7 uker.

Bivirkningsprofilen var lignende med det som ble sett hos voksne med noen tilleggsbivirkninger, markert med ♦ i tabellen under. De vanligste bivirkningene hos pediatriske pasienter i alderen 1 år og eldre (≥ 3 % og hyppigere enn placebo) var øvre luftveisinfeksjoner, nasofaryngitt, hoste, feber, abdominalsmerter, orofaryngeale smerter, tannverk og rhinoré.

Trombocytopeni med HCV-infeksjon hos voksne pasienter

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 behandlet med eltrombopag) og ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) var randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenter studier som undersøkte effekt og sikkerhet av Revolade hos trombocytopeniske pasienter med HCV-infeksjon, som ellers ikke var kvalifisert for oppstart av antiviral behandling. I HCV-studiene besto sikkerhetspopulasjonen av kun randomiserte pasienter som fikk dobbelblindet studielegemiddel under Del 2 av ENABLE 1 (Revolade-behandling n = 450, placebobehandling n = 232) og ENABLE 2 (Revolade-behandling n = 506, placebobehandling n = 252). Pasienter ble analysert i henhold til mottatt behandling (total dobbelblindet sikkerhetspopulasjon, Revolade n = 955 og placebo n = 484). De mest alvorlige bivirkningene som ble identifisert var levertoksisitet og trombotiske/tromboemboliske hendelser. De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: hodepine, anemi, nedsatt appetitt, hoste, kvalme, diaré, hyperbilirubinemi, alopesi, kløe, myalgi, feber, fatigue, influensalignende sykdom, asteni, frysninger og ødem.

Alvorlig aplastisk anemi hos voksne pasienter

Sikkerheten til Revolade ved alvorlig aplastisk anemi ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (N=43) hvor 11 pasienter (26 %) ble behandlet > 6 måneder og 7 pasienter (16 %) ble behandlet > 1 år (se pkt. 5.1). De vanligste bivirkningene som forekom hos minst 10 % av pasientene inkluderte: hodepine, svimmelhet, hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré, kvalme, diaré, abdominalsmerter, forhøyede transaminaser, artralgi, smerter i ekstremitetene, muskelspasmer, fatigue og feber.

Liste over bivirkninger

Bivirkningene i ITP-studiene hos voksne (N = 763), pediatrike ITP-studier (N = 171), HCV-studiene (N = 1 520), alvorlig aplastisk anemi-studiene (N = 43) og etter markedsføring er listet nedenfor i henhold til MedDRA organklassesystem og frekvens. Innen hver organklasse er bivirkningene rangert etter hyppighet, med den hyppigste bivirkningen først. I tillegg er den korresponderende frekvenskategorien angitt for hver bivirkning ved bruk av følgende konvensjon (CIOMS III): svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

ITP-studiepopulasjonen

Organklassesystem	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Svært vanlige	Nasofaryngitt [†] , øvre luftveisinfeksjon [†]
	Vanlige	Faryngitt, influensa, oral herpes, pneumoni, sinusitt, tonsillitt, luftveisinfeksjon, gingivitt
	Mindre vanlige	Hudinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Tykkarmskreft
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Anemi, eosinofili, leukocytose, trombocytopeni, redusert hemoglobin, redusert konsentrasjon av hvite blodceller
	Mindre vanlige	Anisocytose, hemolytisk anemi, myelocytose, økt konsentrasjon av band nøytrofile celler, tilstedeværelse av myelocytter, økt konsentrasjon av blodplater, økt hemoglobin
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hypokalemi, redusert appetitt, økt urinsyre i blod
	Mindre vanlige	Anoreksi, gikt, hypokalsemi
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Søvnforstyrrelse, depresjon
	Mindre vanlige	Apati, endret humør, lett for å gråte
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Parestesi, hypestesi, somnolens, migrene
	Mindre vanlige	Tremor, balanseforstyrrelser, dysestesi, hemiparese, migrene med aura, perifer nevropati, perifer sensorisk nevropati, taleforstyrrelser, toksisk nevropati, vaskulær hodepine
Øyesykdommer	Vanlige	Tørre øyne, slørete syn, smerte i øyet, redusert skarpsyn
	Mindre vanlige	Linsefordunklinger, astigmatisme, kortikal katarakt, økt tåreflod, retinal blødning, retinapigmentering, redusert skarpsyn, tåkesyn, unormale synstester, betennelse i øyelokk, siccasyndrom
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Smerte i øret, vertigo
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Takykardi, akutt hjerteinfarkt, kardiovaskulære lidelser, cyanose, sinus takykardi, QT-forlengelse på EKG

Karsykdommer	Vanlige	Dyp venetrombose, hematom, varmfølelse
	Mindre vanlige	Emboli, overfladisk årebetennelse, rødming
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste [♦]
	Vanlige	Orofaryngeale smerter [♦] , rhinoré [♦]
	Mindre vanlige	Pulmonal emboli, pulmonal infarkt, ubehag i nesen, orofaryngeale blemmer, orofaryngeal smerte, sinusforstyrrelse, søvnapné syndrom
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Sår i munnen, tannverk [♦] , oppkast, abdominal smerte*, blødning i munnen, flatulens * Svært vanlig ved ITP hos barn
	Mindre vanlige	Munntørrhet, smerte i tungen, abdominal ømhet, misfarget avføring, matforgiftning, økt tarmaktivitet, blodig oppkast, ubehag i munnen
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Økt alaninaminotransferase [†]
	Vanlige	Økt aspartataminotransferase [†] , hyperbilirubinemi, unormal leverfunksjon
	Mindre vanlige	Kolestase, hepatisk lesjon, hepatitt, legemiddelindusert leverskade
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, alopesi, hyperhidrose, generell pruritus, petekkier
	Mindre vanlige	Urtikaria, dermatose, kaldsvette, erytem, melanose, pigmenteringsendringer, misfarging av hud, eksfoliering av hud
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Ryggsmerter
	Vanlige	Myalgi, muskelspasmer, smerter i muskel og skjelett, skjelettsmerter
	Mindre vanlige	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Proteinuri, økt blodkreatinin, trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [‡]
	Mindre vanlige	Nyresvikt, leukocyturi, lupus nephritis, nokturni, økt blodurea, økt ratio av urinprotein/kreatinin
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Vanlige	Menoragi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	Feber*, brystmerter, asteni *Svært vanlig ved ITP hos barn
	Mindre vanlige	Varmefølelse, blødning etter venepunksjon, nervøsitet, betennelse i sår, generell utilpasshet, følelse av fremmedlegeme i halsen
Undersøkelser	Vanlige	Økt alkalisk fosfatase i blod
	Mindre vanlige	Økt blodalbumin, økt total protein, redusert blodalbumin, økt pH i urin
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Mindre vanlige	Solbrenthet

[♦] Tilleggsbivirkninger observert i studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år).

[†] Økning i alaninaminotransferase og aspartataminotransferase kan opptre samtidig, men med en lavere frekvens.

[‡] Gruppert begrep med foretrukket begrep akutt nyreskade og nyresvikt

HCV-studiepopulasjonen (i kombinasjon med antiviral interferon og ribavirin behandling)

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Urinveisinfeksjon, øvre luftveisinfeksjon, bronkitt, nasofaryngitt, influensa, oral herpes
	Mindre vanlige	Gastritt, faryngitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Vanlige	Ondartet leversvulst
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi
	Vanlige	Lymfopeni
	Mindre vanlige	Hemolytisk anemi
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert appetitt
	Vanlige	Hyperglykemi, unormalt vekttap
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Depresjon, angst, søvnforstyrrelse
	Mindre vanlige	Forvirring, agitasjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, oppmerksomhetsforstyrrelse, dysgeusi, leverencefalopati, letargi, hukommelsesforstyrrelse, parestesi
Øyesykdommer	Vanlige	Katarakt, retinasekret, tørre øyne, okulær ikterus, retinal blødning
Sykdommer i øre og labyrint	Vanlige	Vertigo
Hjertesykdommer	Vanlige	Palpitasjoner
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste
	Vanlige	Dyspné, orofaryngeal smerte, anstrengelsesutløst dyspné, produktiv hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme, diaré
	Vanlige	Oppkast, ascites, abdominalsmerter, smerter i øvre abdomen, dyspepsi, munntørrehet, forstoppelse, oppblåst buk, tannpine, stomatitt, gastroøsofageal reflukssykdom, hemorroider, abdominalt ubehag, øsofagusvaricer
	Mindre vanlige	Blødende øsofagusvarice, gastritt, aftøs stomatitt
Sykdommer i lever og galleveier	Vanlige	Hyperbilirubinemi, gulsott, legemiddelindusert leverskade
	Mindre vanlige	Portvenetrombose, leversvikt

Hud- og underhudssykdommer	Svært vanlige	Pruritus
	Vanlige	Utslett, tørr hud, eksem, kløende utslett, erytem, hyperhidrose, generell pruritus, alopeci
	Mindre vanlige	Hudlesjoner, misfarging av huden, hyperpigmentering, nattsvette
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Myalgi
	Vanlige	Artralgi, muskelspasmer, rygg smerter, smerter i ekstremiteter, muskelskjelettsmerter, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Trombotisk mikroangiopati med nyresvikt [†] , dysuri
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Pyreksi, fatigue, influensaliknende sykdom, asteni, frysninger
	Vanlige	Irritabilitet, smerte, uspesifikk sykdomsfølelse, reaksjoner på injeksjonsstedet, ikke-hjerterelatert brystsmerte, ødem, perifert ødem
	Mindre vanlige	Pruritus på injeksjonssted, utslett på injeksjonsstedet, ubehag i brystet
Undersøkelser	Vanlige	Økt bilirubin i blodet, nedsatt vekt, redusert antall hvite blodceller, redusert hemoglobin, redusert antall nøytrofile, økt International normalised ratio (INR), forlenget aktivert partiell tromboplastin-tid, økt glukose i blodet, redusert albumin i blodet
	Mindre vanlige	Elektrokardiogram QT-forlengelse

[†] Gruppert begrep med foretrukket begrep oliguri, akutt nyreskade og nyresvikt

Alvorlig aplastisk anemi studiepopulasjon

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Nøytropeni, infarkt i milten
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Jernoverskudd, redusert appetitt, hypoglykemi, økt appetitt
Psykiatriske lidelser	Vanlige	Angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine, svimmelhet
	Vanlige	Synkope
Øyesykdommer	Vanlige	Tørre øyne, katarakt, okulær ikterus, tåkesyn, nedsatt syn, «fluer» i synsfeltet (vitreous floaters)
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Svært vanlige	Hoste, orofaryngeale smerter, rhinoré
	Vanlige	Epistakse
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Diaré, kvalme, gingival blødning, abdominalsmerter
	Vanlige	After (munnskold), smerter i munnen, oppkast, abdominalt ubehag, forstoppelse, oppblåst mage, dysfagi, misfarget avføring, hoven tunge, gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, flatulens
Sykdommer i lever og galleveier	Svært vanlige	Forhøyede transaminaser
	Vanlige	Forhøyet bilirubin i blodet (hyperbilirubinemi), gulsott
	Ikke kjent	Legemiddelindusert leverskade* *Tilfeller av legemiddelindusert leverskade har blitt rapportert hos pasienter med ITP og HCV
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Petekkier, utslett, pruritus, urtikaria, hudlesjoner, makulære utslett
	Ikke kjent	Misfarging av huden, hyperpigmentering
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Artralgi, smerter i ekstremiteter, muskelpasmer
	Vanlige	Ryggsmerter, myalgi, skjelettsmerter
Sykdommer i nyre og urinveier	Vanlige	Kromaturi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, pyreksi, frysninger
	Vanlige	Asteni, perifert ødem, sykdomsfølelse
Undersøkelser	Vanlige	Økt kreatin-fosfokinase i blodet

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Trombotiske/tromboemboliske hendelser (TEE)

I 3 kontrollerte og 2 ikke-kontrollerte kliniske studier av voksne pasienter med ITP som fikk eltrombopag (n = 446), fikk 17 pasienter totalt 19 tromboemboliske hendelser, som inkluderte (i synkende rekkefølge etter forekomst) dyp venetrombose (n = 6), pulmonal emboli (n = 6), akutt hjerteinfarkt (n = 2), cerebral infarkt (n = 2), emboli (n = 1) (se pkt. 4.4).

I en placebokontrollert studie (n = 288, sikkerhetspopulasjon) fikk 6 av 143 (4 %) voksne pasienter med kronisk leversykdom 7 TEE i portvenesystemet etter 2 ukers behandling med eltrombopag som forberedelse for invasive prosedyrer. 2 av 145 (1 %) av pasientene i placebogruppen fikk 3 TEE. 5 av de 6 pasientene som ble behandlet med eltrombopag fikk TEE ved blodplatetall > 200 000/mikroliter.

Det ble ikke identifisert noen risikofaktor hos pasientene som fikk TEE bortsett fra blodplatetall > 200 000/mikroliter (se pkt. 4.4).

I kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV (n = 1 439), opplevde henholdsvis. 38 av 955 pasienter (4 %) behandlet med eltrombopag og 6 av 484 pasientene (1 %) behandlet med placebo, TEEer. Portvenetrombose var den mest vanlige TEE i begge behandlingsgruppene (2 % hos pasientene behandlet med eltrombopag vs. < 1 % for placebo) (se pkt. 4.4). Pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 hadde dobbelt så stor risiko for TEEer sammenlignet med høyere albuminnivåer. Pasienter ≥ 60 år hadde to ganger så stor risiko for TEEer sammenlignet med yngre pasienter.

Leverdekompensasjon (bruk sammen med interferon)

Kroniske HCV-pasienter med cirrhose kan være utsatt for leverdekompensasjon når de får alfa-interferonbehandling. I to kontrollerte, kliniske studier hos trombocytopen pasienter med HCV, ble leverdekompensasjon (ascites, leverencefalopati, blødende øsofagusvarice, spontan bakteriell peritonitt) rapportert oftere i eltrombopag-armen (11 %) enn i placebo-armen (6 %). Hos pasienter med lave albuminnivåer (≤ 35 g/l) eller med MELD score ≥ 10 ved baseline var det tre ganger så stor risiko for leverdekompensasjon og en økt risiko for fatale bivirkninger enn sammenlignet med mindre avansert leversykdom. Eltrombopag bør kun administreres til slike pasienter etter nøye overveielse av forventede fordeler sammenlignet med risikoene. Pasienter med disse karakteristika bør monitoreres nøye for tegn og symptomer på leverdekompensasjon (se pkt. 4.4).

Hepatotoksitet

I kontrollerte, kliniske studier av ITP med eltrombopag ble det observert økninger i serum alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin (se pkt. 4.4).

Disse funnene var for det meste milde (grad 1-2), reversible og ikke forbundet med klinisk signifikante symptomer som kunne indikere redusert leverfunksjon. I de tre placebokontrollerte studiene av voksne med ITP, fikk en pasient fra placebogruppen og en pasient fra eltrombopaggruppen grad 4 levertest-abnormalitet. I to placebokontrollerte studier hos pediatriske pasienter (i alderen 1 til 17 år) med ITP, ble ALAT ≥ 3 ganger øvre normalgrense ($\times$ ULN) rapportert hos 4,7 % og 0 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I 2 kontrollerte, kliniske studier hos pasienter med HCV, ble ALAT eller ASAT $\geq 3 \times$ ULN rapportert hos 34 % og 38 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen. De aller fleste pasienter som får eltrombopag i kombinasjon med peginterferon / ribavirin-behandling vil oppleve indirekte hyperbilirubinemi. Generelt ble total bilirubin $\geq 1,5 \times$ ULN rapportert hos 76 % og 50 % i henholdsvis eltrombopag- og placebogruppen.

I den enkeltarmede fase II-studien med monoterapi refraktær alvorlig aplastisk anemi ble ALATeller ASAT $\geq 3 \times \text{ULN}$ med total (indirekte) bilirubin $>1.5 \times \text{ULN}$ rapportert hos 5 % av pasientene. Total bilirubin $>1.5 \times \text{ULN}$ ble rapportert hos 14 % av pasientene.

Trombocytopeni etter seponering av behandling

I de 3 kontrollerte kliniske ITP-studiene ble det observert forbigående reduksjon i blodplatetall til nivåer lavere enn baseline etter seponering av behandling hos 8 % i eltrombopaggruppen og 8 % i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Økt benmargsretikulin

Gjennom hele programmet viste ingen pasienter klinisk relevante abnormaliteter i benmarg eller hadde kliniske funn som kunne indikere benmargsdysfunksjon. Hos et lite antall ITP-pasienter ble eltrombopag seponert på grunn av benmargsretikulin (se pkt. 4.4).

Cytogenetiske abnormaliteter

I fase II-studien med refraktær alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en startdose på 50 mg/dag (doseøkning hver 2. uke inntil maksimalt 150 mg/dag) (ELT112523), var insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter 17,1% hos voksne pasienter [7/41 (hvor 4 av dem hadde endringer i kromosom 7)]. Mediantiden i studien av cytogenetiske abnormaliteter var 2,9 måneder.

I den kliniske fase II-studien av alvorlig aplastisk anemi med eltrombopag med en dose på 150 mg/dag (med etnisk- eller aldersrelaterte tilpasninger som indisert) (ELT116826), ble insidensen av nye cytogenetiske abnormaliteter observert hos 22,6 % voksne pasienter [7/31 (hvor 3 av dem hadde forandringer i kromosom 7)]. Alle 7 pasienter hadde normal cytogenetikk ved baseline. Seks pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved måned 3 med eltrombopagbehandling, og én pasient hadde cytogenetisk abnormalitet ved måned 6.

Hematologiske maligniteter

I enkeltarmet, åpen studie av alvorlig aplastisk anemi ble tre pasienter (7 %) diagnostisert med MDS etter behandling med eltrombopag. I de to pågående studiene (ELT116826 og ELT116643) ble 1/28 (4 %) og 1/62 (2 %) pasienter diagnostisert med MDS eller AML i hver av studiene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Dersom en pasient tar overdose kan blodplatetallet stige veldig og resultere i trombotiske/tromboemboliske komplikasjoner. Dersom noen tar overdose bør det vurderes å administrere oralt et metall-kationholdig preparat, som kalsium, aluminium eller magnesium for å danne et chelat med eltrombopag og dermed begrense absorpsjonen. Blodplatetallet bør overvåkes nøye. Behandling med eltrombopag bør startes opp igjen i henhold til anbefaling for dosering og administrering (se pkt. 4.2).

I de kliniske studiene var det en rapport om overdose hvor pasienten tok 5000 mg eltrombopag. De rapporterte bivirkningene var mildt utslett, forbigående bradykardi, økning i ALAT og ASAT, og fatigue. Levert enzymene som ble målt mellom dag 2 og 18 etter inntak viste en topp 1,6 ganger over øvre grense for normalverdi for ASAT, 3,9 ganger over øvre grense for normalverdi for ALAT, og 2,4 ganger over øvre normalverdi for total bilirubin. Blodplatetallet var 672 000/mikroliter på dag 18 etter inntak, og maksimum blodplatetall var 929 000/mikroliter. Alle bivirkningene gikk over uten følgetilstand.

Siden eltrombopag ikke har signifikant renal utskillelse, og har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner, kan det ikke forventes at hemodialyse er en effektiv metode for å eliminere eltrombopag.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC kode: B02B X05.

Virkningsmekanisme

TPO er det viktigste cytokinet involvert i regulering av megakaryopoese og blodplateproduksjon, og er den endogene liganden til TPO-R. Eltrombopag interagerer med det transmembrane domenet på den humane TPO-R og initierer signalkaskader tilsvarende, men ikke identisk med det endogene trombopoietin (TPO), inkludert proliferasjon og differensiering fra stamceller i benmarg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Immun (primær) trombocytopeni (ITP) studier

To fase III randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte studier (RAISE (TRA102537) og TRA100773B) og to åpne studier (REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325)) evaluerte effekt og sikkerhet av eltrombopag hos voksne pasienter med tidligere behandlet ITP. Totalt ble eltrombopag administrert til 277 ITP-pasienter i minst 6 måneder, og til 202 pasienter i minst 1 år. Den enkeltarmede fase II-studien TAPER (CETB115J2411) evaluerte sikkerheten og effekten av eltrombopag og dets evne til å indusere vedvarende respons etter seponering av behandlingen hos 105 voksne ITP-pasienter som fikk tilbakefall eller ikke responderte på førstelinjebehandling med kortikosteroider.

Dobbelblindet placebokontrollerte studier

RAISE:

197 ITP pasienter ble randomisert 2:1, eltrombopag (n=135) til placebo (n=62), og randomiseringen ble stratifisert basert på splenektomistatus, bruk av ITP-legemidler ved baseline og blodplatetall ved baseline. Eltrombopagdoseringen ble justert i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall. Alle pasientene startet behandling med eltrombopag 50 mg. Fra dag 29 til slutten av behandlingen ble 15 til 28 % av de eltrombopagbehandlede pasientene vedlikeholdt på ≤ 25 mg og 29 til 53 % fikk 75 mg.

I tillegg kunne pasienter trappe ned samtidige ITP-legemidler og motta symptomatiske behandlinger i henhold til lokal standardbehandling. Mer enn halvparten av alle pasientene i hver behandlingsgruppe hadde ≥ 3 tidligere ITP-terapi, og 36 % hadde fått utført splenektomi.

Median blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter for begge behandlingsgruppene. I eltrombopaggruppen ble blodplatetallet vedlikeholdt over 50 000/mikroliter ved alle på-terapi besøkene som startet på dag 15. I motsetning forble median blodplatetall i placebogruppen < 30 000/mikroliter gjennom hele studien.

Betraktelig flere pasienter i eltrombopagbehandlingsgruppen oppnådde blodplatetall-respons mellom 50 000 – 400 000/mikroliter i fravær av symptomatisk behandling i løpet av den 6 måneder lange behandlingsperioden, $p < 0,001$. 54 % av de eltrombopagbehandlede pasientene og 13 % av de placebobehandlede pasientene oppnådde dette responsnivået etter 6 ukers behandling. En tilsvarende respons ble opprettholdt gjennom studien, med 52 % og 16 % av pasientene som responderte på slutten av den 6 måneder lange behandlingsperioden.

Tabell 4 Sekundære effekterresultater fra RAISE

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
Sekundære endepunkter		
Antall kumulative uker med blodplatetall $\geq 50\,000$ - 400 000/mikroliter. Gjennomsnitt (standardavvik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Prosent av pasienter med ≥ 75 % av målingene i målområdet (50 000 til 400 000/mikroliter) (%)	51 (38)	4 (7)
p -verdi ^a	< 0,001	
Pasienter med blødning (WHO Grad 1-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%)	106 (79)	56 (93)
p -verdi ^a	0,012	
Pasienter med blødning (WHO Grad 2-4) når som helst i løpet av 6 måneder, n (%)	44 (33)	32 (53)
p -verdi ^a	0,002	
Krever symptomatisk behandling, n (%)	24 (18)	25 (40)
p -verdi ^a	0,001	
Pasienter som fikk behandling for ITP ved baseline (n)	63	31
Pasienter som forsøkte å redusere eller seponere baseline terapi, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
p -verdi ^a	0,016	

a Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

b 21 av 63 (33 %) pasienter behandlet med eltrombopag som fikk legemidler mot ITP ved baseline seponerte permanent alle legemidler mot ITP som ble brukt ved baseline.

Ved baseline rapporterte mer enn 70 % av ITP pasientene i hver behandlingsgruppe enhver blødning (WHO grad 1-4) og mer enn 20 % rapporterte klinisk signifikant blødning (WHO grad 2-4). Andelen av eltrombopagbehandlede pasienter med enhver blødning (grad 1-4) og klinisk signifikant blødning (grad 2-4) ble redusert fra baseline med omtrent 50 % fra dag 15 til slutten av behandlingsperioden på 6 måneder.

TRA100773B:

Det primære effekt endepunktet var andelen av respondere, definert som ITP-pasienter som hadde en økning i blodplatetallet fra $< 30\,000$ /mikroliter ved baseline til $\geq 50\,000$ /mikroliter ved dag 43; pasienter som avsluttet studien for tidlig på grunn av blodplatetall $> 200\,000$ /mikroliter ble ansett som respondere. Pasienter som seponerte av andre grunner ble ansett som ikke-respondere uavhengig av blodplatetall. Totalt 114 pasienter med tidligere behandlet ITP ble randomisert 2:1 eltrombopag (n=76) til placebo (n=38).

Tabell 5 Effekresultater fra TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Primært endepunkt		
Antall som møtte seleksjonskriterier for effektanalyse	73	37
Pasienter med blodplatetall ≥ 50 000/mikroliter etter opptil 42 dager med dosering (sammenlignet med baseline på < 30 000/mikroliter), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p-verdi</i> ^a	< 0,001	
Sekundært endepunkt		
Pasienter med utredning for blødninger på dag 43, n	51	30
Blødning (WHO grad 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p-verdi</i> ^a	0,029	

a – Logistisk regresjonsmodell justert for variabler i randomisering og stratifisering

I både RAISE og TRA100773B var respons til eltrombopag relativ til placebo tilsvarende uavhengig av legemidler mot ITP, splenektomistatus og baseline blodplatetall ($\leq 15\ 000$ /mikroliter, $> 15\ 000$ /mikroliter) ved randomisering.

I RAISE og TRA100773B studiene nådde ikke subgruppen av ITP-pasienter med baseline blodplatetall på $\leq 15\ 000$ /mikroliter målnivået ($> 50\ 000$ /mikroliter) målt i deres medianverdier av blodplatetall. 43 % av disse pasientene fra begge studiene responderte allikevel etter 6 ukers behandling. I RAISE-studien responderte i tillegg 42 % av de eltrombopagbehandlede pasientene med baseline blodplatetall $\leq 15\ 000$ /mikroliter på slutten av 6 måneders perioden. 42 – 60 % av de eltrombopagbehandlede pasientene i RAISE-studien fikk 75 mg fra dag 29 til slutten av behandlingen.

Åpne ikke kontrollerte studier

REPEAT (TRA108057):

Denne åpne studien med gjentatt dosering (3 sykluser med 6 ukers behandling etterfulgt av 4 ukers behandlingspause) viste at periodevis bruk med flere eltrombopagbehandlinger ikke fører til tap av respons.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag ble gitt til 302 ITP-pasienter i denne åpne forlengelsesstudien der 218 pasienter fullførte 1 år, 180 fullførte 2 år, 107 fullførte 3 år, 75 fullførte 4 år, 34 fullførte 5 år og 18 fullførte 6 år. Median baseline blodplatetall var 19 000/mikroliter før administrering av eltrombopag. Median blodplatetall ved 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 år i studien var henholdsvis 85 000/mikroliter, 85 000/mikroliter, 105 000/mikroliter, 64 000/mikroliter, 75 000/mikroliter, 119 000/mikroliter og 76 000/mikroliter.

TAPER (CETB115J2411):

Dette var en enkeltarm fase II-studie som inkluderte ITP pasienter behandlet med eltrombopag etter svikt med førstelinje behandling med kortikosteorider uavhengig av tid siden diagnosen. Totalt 105 pasienter ble inkludert i studien og startet behandling med eltrombopag på 50 mg én gang daglig (25 mg én gang daglig for pasienter av øst-/sørøst-asiatisk opphav). Dosen av eltrombopag ble justert i løpet av behandlingsperioden basert på individuelle blodplatetall med mål om å oppnå et blodplateantall $\geq 100\ 000$ /mikroliter.

Av de 105 pasientene som ble inkludert i studien og som fikk minst én dose eltrombopag, fullførte 69 pasienter (65,7 %) behandlingen og 36 pasienter (34,3 %) avsluttet behandlingen tidlig.

Analyse av vedvarende respons etter behandlingslutt

Det primære endepunktet var andelen pasienter med vedvarende respons etter behandlingslutt frem til 12. måned. Pasienter som nådde et blodplateantall på $\geq 100\,000$ /mikroliter og opprettholdt blodplatetall rundt $100\,000$ /mikroliter i 2 måneder (ingen tall under $70\,000$ /mikroliter) var kvalifisert for nedtrapping av eltrombopag og seponering av behandlingen. En pasient måtte opprettholde blodplatetall $\geq 30\,000$ /mikroliter, med fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, både under nedtrappingsperioden og etter seponering av behandlingen frem til 12. måned for å bli ansett å ha oppnådd en vedvarende respons etter behandlingslutt.

Avhengig av startdosen og pasientens respons ble varigheten av nedtrappingen tilpasset individuelt. Nedtrappingsplanen anbefalte dosereduksjoner på 25 mg annenhver uke dersom blodplatetallet var stabilt. Etter at den daglige dosen var redusert til 25 mg i 2 uker, ble dosen på 25 mg kun administrert annenhverdag i 2 uker inntil behandlingen ble avsluttet. Nedtrappingen ble gjort i mindre doser på 12,5 mg annenhver uke for pasienter med øst-/sørøstasiatisk opphav. Hvis et tilbakefall (definert som blodplateantall $< 30\,000$ /mikroliter) oppstod, fikk pasientene tilbud om en ny runde med eltrombopagbehandling med passende startdose.

Åttini pasienter (84,8 %) oppnådde en fullstendig respons (trombocytall $\geq 100\,000$ /mikroliter) (trinn 1, tabell 6) og 65 pasienter (61,9 %) opprettholdt den fullstendige responsen i minst 2 måneder uten blodplatetall under $70\,000$ /mikroliter (trinn 2, tabell 6). Førfire pasienter (41,9 %) kunne seponere behandlingen med eltrombopag etter nedtrappingen mens blodplatetall $\geq 30\,000$ /mikroliter ble opprettholdt i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 3, tabell 6).

Studien oppnådde hovedmålet ved å demonstrere at eltrombopag var i stand til å indusere vedvarende respons etter behandlingslutt, i fravær av blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling, innen 12. måned hos 32 av de 105 registrerte pasientene (30,5 %; $p < 0,0001$; 95 % KI: 21,9, 40,2) (trinn 4, tabell 6). Innen 24. måned opprettholdt 20 av de 105 registrerte pasientene (19,0 %; 95 % KI: 12,0, 27,9) vedvarende respons på behandling uten blødningshendelser eller bruk av symptomatisk behandling (trinn 5, tabell 6).

Median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 12. måned var 33,3 uker (min-maks: 4-51), og median varighet av vedvarende respons etter seponering av behandling ved 24. måned var 88,6 uker (min-maks: 57-107).

Etter nedtrapping og seponering av behandling med eltrombopag, hadde 12 pasienter tap av respons, 8 av dem startet på ny med eltrombopag og 7 hadde en restitusjonsrespons.

Under oppfølgingen under 2 år opplevde 6 av 105 pasienter (5,7 %) TEE, hvorav 3 pasienter (2,9 %) opplevde dyp venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde overfladisk venetrombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde sinus cavernosus trombose, 1 pasient (1,0 %) opplevde cerebrovaskulær ulykke og 1 pasient (1,0 %) opplevde lungeemboli. Av de 6 pasientene opplevde 4 pasienter TEE som ble rapportert ved eller høyere enn grad 3, og 4 pasienter opplevde TEE som ble rapportert som alvorlige. Ingen dødelige tilfeller ble rapportert.

Tjue av 105 pasienter (19,0 %) opplevde milde til alvorlige blødninger under behandling før nedtrappingen startet. Fem av 65 pasienter (7,7 %) som startet nedtrapping, opplevde milde til moderate blødninger under nedtrapping. Det oppstod ingen alvorlig blødning under nedtrappingen. To av 44 pasienter (4,5 %) som trappet ned og seponerte behandlingen med eltrombopag opplevde milde til moderate blødninger etter seponering av behandlingen frem til 12. måned. Ingen alvorlig blødning skjedde i denne perioden. Ingen av pasientene som sluttet med eltrombopag og gikk inn i andreårsoppfølgingen, opplevde blødninger i løpet av det andre året. To fatale intrakranielle blødninger ble rapportert i løpet av 2 års oppfølgingen. Begge hendelsene skjedde under behandling, ikke i sammenheng med nedtrapping. Hendelsene ble ikke ansett å være relatert til studiebehandling.

Den overordnede sikkerhetsanalysen samsvarer med tidligere rapporterte data og risikonyttevurderingen forble uendret for bruk av eltrombopag hos pasienter med ITP.

Tabell 6 Andel av pasienter med vedvarende respons etter behandlingslutt ved 12. måned og ved 24. måneden (fullt analysesett) i TAPER

	Alle pasienter N = 105		Hypotesetesting	
	n (%)	95 % KI	p-verdi	Forkaste H0
Trinn 1: Pasienter som nådde blodplatetall $\geq 100\ 000$ /mikroliter minst én gang	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Trinn 2: Pasienter som opprettholdt stabilt antall blodplater i 2 måneder etter å ha nådd 100 000/mikroliter (ingen tall < 70 000/mikroliter)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Trinn 3: Pasienter som kunne seponere eltrombopag etter nedtrappingen, med opprettholdelse av blodplateantall $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Trinn 4: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Ja
Trinn 5: Pasienter med vedvarende respons etter behandlingsslutt ved 12. måned til 24. måned med opprettholdt antall blodplater $\geq 30\ 000$ /mikroliter i fravær av blødning eller bruk av symptomatisk behandling.	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Totalt antall pasienter i behandlingsgruppen. Dette er nevneren for prosentvis (%) beregning.

n: Antall pasienter i tilsvarende kategori.

KI 95 % for frekvensfordelingen ble beregnet ved bruk av Clopper-Pearson eksakte metode. Clopper-Pearson-test ble brukt for å teste om andelen respondere var > 15 %. KI og p-verdier er rapportert.

* Indikerer statistisk signifikans (ensidig) på 0,05-nivå.

Resultater av respons på tidsestimert behandlingsanalyse etter ITP diagnose

En ad-hoc-analyse ble utført på n = 105 pasienter etter tid siden ITP-diagnose, for å vurdere respons på eltrombopag på tvers av fire forskjellige ITPkategorier basert på tid etter diagnose (nydiagnostisert ITP < 3 måneder, persisterende ITP 3 til < 6 måneder, persisterende ITP 6 til ≤ 12 måneder, og kronisk ITP > 12 måneder). Av pasientene (n = 51) hadde 49 % en ITP-diagnose på < 3 måneder, 20 % (n = 21) på 3 til < 6 måneder, 17 % (n=18) på 6 til ≤ 12 måneder og 14 % (n = 15) på > 12 måneder.

Frem til cut-off dato (22. Oktober 2021) ble pasientene eksponert for eltrombopag i en median (Q1-Q3) varighet på 6,2 måneder (2,3-12 måneder). Median (Q1-Q3) blodplatetall ved baseline var 16 000/mikroliter (7 800-28 000/mikroliter).

Blodplaterespons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av annen behandling, ble oppnådd hos 84 % (95 % KI: 71 % til 93 %) av nydiagnostiserte ITP-pasienter, 91 % (95 % KI: 70 % til 99 %) og 94 % (95 % KI: 73 % til 100 %) av persisterende ITP-pasienter (dvs. med ITP-diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og i 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) av kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av fullstendig respons, definert som blodplatetall $\geq 100\ 000$ /mikroliter minst én gang innen uke 9 uten bruk av annen behandling, var 75 % (95 % KI: 60 % til 86 %) hos nylig diagnostiserte ITP-pasienter, 76 % (95 % KI: 53 % til 92 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 87 % (95 % KI: 60 % til 98 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Frekvensen av varig respons, definert som et blodplatetall $\geq 50\ 000$ /mikroliter for minst 6 av 8 påfølgende vurderinger uten bruk av annen behandling i løpet av de første 6 månedene av studien, var 71 % (95 % KI: 56 % til 83 %) hos nydiagnostiserte ITP-pasienter, 81 % (95 % KI: 58 % til 95 %) og 72 % (95 % KI: 47 % til 90,3 %) hos persisterende ITP-pasienter (ITP diagnose henholdsvis 3 til < 6 måneder og 6 til ≤ 12 måneder), og 80 % (95 % KI: 52 % til 96 %) hos kroniske ITP-pasienter.

Når pasienter ble vurdert med WHOs blødningsskala, varierte andelen nylig diagnostiserte og persisterende ITP-pasienter uten blødning ved uke 4 fra 88 % til 95 % sammenlignet med 37 % til 57 % ved baseline. For kroniske ITP-pasienter var det 93 % sammenlignet med 73 % ved baseline.

Sikkerheten til eltrombopag var konsistent på tvers av alle ITP-kategorier og i tråd med den kjente sikkerhetsprofilen.

Det er ikke utført kliniske studier som sammenligner eltrombopag med andre behandlingsalternativer (f.eks splenektomi). Den langsiktige sikkerheten av eltrombopag bør vurderes før behandlingsstart.

Pediatrik populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Sikkerhet og effekt av eltrombopag hos pediatriske pasienter har blitt undersøkt i to studier.

TRA115450 (PETIT2):

Det primære endepunktet var en vedvarende respons, definert som andel av pasienter som fikk eltrombopag, sammenlignet med placebo, som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter i minst 6 av 8 uker (uten bruk av annen behandling), mellom uke 5 til 12 i løpet av den dobbeltblinde randomiserte perioden. Pasientene hadde hatt diagnosen kronisk ITP i minst 1 år og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling eller ikke i stand til å fortsette andre ITP-behandlinger av medisinske årsaker, og hadde blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter. 92 pasienter ble stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag (n = 63) eller placebo (n = 29). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (40 %) sammenlignet med placebogruppen (3 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 18,0 [95 % KI: 2,3, 140,9] $p < 0,001$) som var det samme på tvers av de tre alderskohorter (tabell 7).

Tabell 7 Vedvarende blodplateresponsrater etter alderskohort hos pediatriske pasienter med kronisk ITP

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

Sammenlignet med placebogruppen var det statistisk færre pasienter behandlet med eltrombopag som trengte annen behandling i løpet av den randomiserte perioden (19 % [12/63] vs. 24 % [7/29], $p = 0,032$).

Ved baseline rapporterte 71 % av pasientene i eltrombopaggruppen og 69 % i placebogruppen om tilfeller av blødning (WHO grad 1-4). Ved uke 12, var andelen pasienter behandlet med eltrombopag som rapporterte om blødning redusert til halvparten av baseline (36 %). Til sammenligning rapporterte 55 % av placebogruppen om blødninger i uke 12.

Reduksjon i eller avslutning av baseline ITP-behandling var kun tillatt i den åpne fasen av studien. 53 % (8/15) av pasientene reduserte (n = 1) eller avsluttet (n = 7) baseline ITP-behandlingen, uten behov for annen samtidig behandling. I hovedsak dreide dette seg om kortikosteroider.

TRA108062 (PETIT):

Det primære endepunktet var andelen pasienter som oppnådde blodplatetall $\geq 50\,000$ /mikroliter minst én gang mellom uke 1 og 6 i den randomiserte perioden. Pasientene hadde blitt diagnostisert med ITP minst 6 måneder tidligere og var refraktære eller residiverende til minst én tidligere ITP-behandling med et blodplatetall $< 30\,000$ /mikroliter ($n = 67$). I den randomisert delen av studien ble pasientene stratifisert i tre kohorter ut fra alder og randomisert (2:1) til eltrombopag ($n = 45$) eller placebo ($n = 22$). Dosejustering var tillatt ut fra individuelle blodplatetall.

Totalt sett oppnådde en betydelig større andel av pasientene behandlet med eltrombopag (62 %) sammenlignet med placebogruppen (32 %) det primære endepunktet (Odds Ratio: 4.3 [95 % KI: 1,4, 13,3] $p = 0,011$).

Vedvarende respons ble sett hos 50 % av de initielle responderne i 20 av 24 uker i PETIT 2-studien og 15 av 24 uker i PETIT-studien.

Kronisk hepatitt C assosiert trombocytopeni studier

Effekten og sikkerheten av eltrombopag ved behandling av trombocytopeni hos pasienter med HCV-infeksjon er vurdert i to randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier. I ENABLE 1 ble peginterferon alfa-2a pluss ribavirin benyttet som antiviral behandling og i ENABLE 2 ble peginterferon alfa-2b pluss ribavirin benyttet. Pasientene fikk ingen direktevirkende antivirale legemidler. I begge studiene ble pasienter med blodplatetall på $< 75\,000$ /mikroliter inkludert og inndelt i henhold til blodplatetall ($< 50\,000$ /mikroliter og $\geq 50\,000$ /mikroliter til $< 75\,000$ /mikroliter), HCV-RNA screening ($< 800\,000$ IE/ml og $\geq 800\,000$ IE/ml) og HCV genotype (genotype 2/3 og genotype 1/4/6).

Baseline sykdomskarakteristika var tilsvarende for begge studiene og var i overensstemmelse med HCV pasientpopulasjonen med kompensert cirrhose. Størstedelen av pasientene var HCV genotype 1 (64 %) og hadde begynnende fibrose/cirrhose. Trettien prosent av pasientene hadde tidligere fått HCV-behandling, primært pegylert interferon pluss ribavirin. Median baseline blodplatetall var $59\,500$ /mikroliter hos begge behandlingsgruppene: 0,8 %, 28 % og 72 % av de rekrutterte pasientene hadde blodplatetall på henholdsvis $< 20\,000$ /mikroliter, $< 50\,000$ /mikroliter og $\geq 50\,000$ /mikroliter

Studiene bestod av to faser – en pre-antiviral behandlingsfase og en antiviral behandlingsfase. I den pre-antivirale behandlingsfasen fikk pasientene avblindet eltrombopag for å øke blodplatetallet til $\geq 90\,000$ /mikroliter i ENABLE 1 og $\geq 100\,000$ /mikroliter i ENABLE 2. Median tid til oppnåelse av det tilsiktede blodplatetallet på $\geq 90\,000$ /mikroliter (ENABLE 1) eller $\geq 100\,000$ /mikroliter i (ENABLE 2) var 2 uker.

Det primære effektendepunktet for begge studiene var vedvarende virologisk respons (SVR) definert som antall pasienter med udetekterbar HCV-RNA 24 uker etter at den planlagte behandlingsperioden var avsluttet.

I begge HCV-studiene oppnådde en signifikant større andel av pasientene som ble behandlet med eltrombopag SVR sammenlignet med dem som ble behandlet med placebo ($n=65$, 13 %) (se tabell 8). Forbedringen av antall pasienter som oppnådde SVR var lik for alle undergruppene i den randomiserte strata (baseline blodplatetall ($< 50\,000$ vs. $> 50\,000$), virusmengde ($< 800\,000$ IE/ml vs. $\geq 800\,000$ IE/ml) og genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Tabell 8 Virologisk respons hos HCV-pasienter i ENABLE 1 og ENABLE 2

	Sammenslåtte data		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pasienter som oppnår tilsiktet blodplatetall og initierer antiviral behandling ^c	1 439/1 520 (95 %)		680/715 (95 %)		759/805 (94 %)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Antall pasienter inkludert i den antivirale behandlingsfasen	n = 956	n = 485	n = 450	n = 232	n = 506	n = 253
	% pasienter som oppnår virologisk respons					
Generell SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA Genotype</i>						
Genotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotype 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumin nivå^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD verdi^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

a Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2a (180 mikrog en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)

b Eltrombopag gitt i kombinasjon med peginterferon alfa-2b (1,5 mikrog/kg en gang ukentlig i 48 uker for genotype 1/4/6; 24 uker for genotype 2/3) pluss ribavirin (800 til 1200 mg peroralt daglig i 2 delte doser)

c Ønsket blodplatetall var ≥ 90 000/mikroliter for ENABLE 1 og ≥ 100 000/mikroliter for ENABLE 2. I ENABLE 1 ble 682 pasienter randomisert til den antivirale behandlingsfasen, men 2 pasienter trakk imidlertid sitt samtykke før de fikk antiviral behandling.

d *p*-verdi < 0,05 for eltrombopag vs. placebo

e 64 % av pasientene i ENABLE 1 og ENABLE 2 var genotype 1

f Post-hoc analyser

Andre sekundære funn i studiene inkluderte følgende: signifikant færre pasienter behandlet med eltrombopag seponerte den antivirale behandlingen prematurt sammenlignet med placebo (45 % vs. 60 %, *p* = < 0,0001). En større andel av pasientene som fikk eltrombopag hadde ikke behov for antiviral dosereduksjon sammenlignet med placebo (45 % vs. 27 %). Behandlingen med eltrombopag forsinket og reduserte antall dosereduksjoner av peginterferon.

Alvorlig aplastisk anemi

Eltrombopag ble studert i en enkeltarmet, enkeltsenter, åpen studie hos 43 pasienter med alvorlig aplastisk anemi med refraktær trombocytopeni etter minst én tidligere immunosuppressiv behandling (IST) og med platetall ≤ 30 000/mikroliter.

De fleste pasientene, 33 (77 %), ble ansett for å ha ”primær refraktær sykdom”, det vil si at de ikke hadde noen tidligere adekvat respons på IST. De resterende 10 pasientene hadde utilstrekkelig blodplaterespons på tidligere behandlinger. Alle 10 hadde tidligere mottatt minst 2 IST behandlingsregimer og 50 % hadde tidligere mottatt minst 3 IST behandlinger. Pasienter diagnostisert med Fanconi-anemi, infeksjon uten respons på adekvat terapi, PNH med klonstørrelse på nøytrofile ≥ 50 % ble ekskludert fra deltagelse.

Ved baseline var median platetall 20 000/mikroliter, hemoglobin var 8,4 g/dl, ANC var $0,58 \times 10^9/l$ og absolutt retikulocyttall var $24,3 \times 10^9/l$. Åttiseks % av pasientene var avhengig av RBC-transfusjon og 91 % var avhengig av blodplatestransfusjon. De fleste pasientene (84 %) hadde tidligere mottatt minst 2 immunosuppressive behandlinger. Tre pasienter hadde cytogenetiske abnormaliteter ved baseline.

Det primære endepunktet var hematologisk respons vurdert etter 12 uker med eltrombopagbehandling. Hematologisk respons ble definert som oppnådd dersom én eller flere av følgende kriterier ble møtt: 1) blodplatetall øker til 20 000/mikroliter over baseline eller stabile blodplatetall med transfusjonsuavhengighet i minst 8 uker; 2) hemoglobin økning med $> 1,5g/dl$, eller en reduksjon i transfusjon på ≥ 4 enheter røde blodceller (RBC) i 8 uker på rad; 3) absolutte nøytrofittall (ANC)-økning med 100 % eller en ANC-økning med $> 0,5 \times 10^9/l$.

Den hematologiske responsraten var 40 % (17/43 pasienter; 95 % KI 25, 56), de fleste var unilineære responser (13/17, 76 %), mens det var 3 bilineære og 1 trilineær respons ved uke 12. Eltrombopag ble seponert etter 16 uker dersom det ikke ble observert noen hematologisk respons eller transfusjonsuavhengighet. Pasienter som responderte, fortsatte behandlingen i en forlengelsefase av studien. Totalt 14 pasienter var med i studiens forlengelsefase. Ni av disse pasientene oppnådde en multilineær respons, 4 av de 9 fortsatte behandlingen og 5 trappet ned eltrombopagbehandlingen og opprettholdt responsen (median oppfølging: 20,6 måneder, spenn: 5,7 til 22,5 måneder). De resterende 5 pasientene seponerte behandlingen, tre på grunn av tilbakefall ved 3-måneders forlengelsesbesøket.

Under behandling med eltrombopag ble 59 % (23/39) uavhengige av blodplatestransfusjon (28 dager uten blodplatestransfusjon) og 27 % (10/37) ble uavhengige av RBC-transfusjon (56 dager uten RBC-transfusjon). Den lengste blodplatestransfusjonsfrie perioden for ikke-respondere var 27 dager (median). Den lengste blodplatestransfusjonsfrie perioden for respondere var 287 dager (median). Den lengste RBC transfusjonsfrie perioden for ikke-respondere var 29 dager (median). Den lengste RBC transfusjonsfrie perioden for respondere var 266 dager (median).

Over 50 % av responderne som var transfusjonsavhengige ved baseline hadde >80 % reduksjon i både blodplate- og RBC-transfusjonsbehov sammenlignet med baseline.

Foreløpige resultater fra en støttende studie (Study ELT116826), en pågående ikke-randomisert, fase II, enarmet, åpen studie hos pasienter med refraktær alvorlig aplastisk anemi, viste konsistente resultater. Data er begrenset til 21 av de planlagte 60 pasientene med hematologisk respons rapportert av 52 % av pasientene ved 6 måneder. Multilineære responser ble rapportert av 45 % av pasientene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikk

Plasmaverdiene for eltrombopags konsentrasjon-tid data ble samlet fra 88 pasienter med ITP i studiene TRA100773A og TRA100773B og ble kombinert med data fra 111 friske frivillige voksne personer i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. Plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} estimater for ITP pasientene er vist i tabell 9.

Tabell 9 Geometrisk gjennomsnitt (95 % konfidensintervall) av steady-state plasma eltrombopag parametere hos voksne med ITP

Eltrombopagdose en gang daglig	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, mikrog*t/ml	C_{max}^a , mikrog/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 $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på populasjon PK post-hoc estimater.

Konsentrasjon-tid dataene innsamlet for eltrombopag i plasma hos 590 pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2 ble kombinert med data fra pasienter med HCV inkludert i fase II-studien TPL102357 og voksne, friske frivillige i en farmakokinetisk populasjonsanalyse. C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ estimatene for eltrombopag i plasma hos pasienter med HCV inkludert i fase III-studiene er presentert for hver undersøkte dose i tabell 10.

Tabell 10 Geometrisk gjennomsnittlige (95 % KI) steady-state farmakokinetiske parametre av eltrombopag i plasma hos pasienter med kronisk HCV

Eltrombopag dose (en gang daglig)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (mikrog*t/ml)	C_{max} (mikrog/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI).

$AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på PK post-hoc estimerer ved høyeste dose i dataene for hver pasient.

Absorpsjon og biotilgjengelighet

Eltrombopag absorberes med en toppkonsentrasjon 2 til 6 timer etter oral administrering. Administrering av eltrombopag sammen med antacida og andre produkter som inneholder polyvalente kationer som melkeprodukter og mineraltilskudd reduserer signifikant eksponeringen av eltrombopag (se pkt. 4.2). I en relativ biotilgjengelighetsstudie hos voksne, resulterte eltrombopag pulver til mikstur, suspensjon i 22 % høyere plasma $AUC_{(0-\infty)}$ enn den filmdrasjerte tablettformuleringen. Den absolutte orale biotilgjengeligheten for eltrombopag etter administrering til mennesker er ikke klarlagt. Basert på sekresjon i urin og metabolitter eliminert i feces, ble absorpsjon av legemiddelrelatert materiale etter administrering av en enkelt dose 75 mg eltrombopagløsning estimert til å være minst 52 %.

Distribusjon

Eltrombopag har høy grad av proteinbinding til plasmaproteiner (> 99,9 %), hovedsakelig til albumin. Eltrombopag er et substrat for BCRP, men er ikke substrat for P-glykoprotein eller OATP1B1.

Biotransformasjon

Eltrombopag metaboliseres hovedsakelig gjennom spalting, oksidering og konjugering med glukuronsyre, glutathion eller cystein. I en studie med radiomerket legemiddel, stod eltrombopag for omtrent 64 % av plasma radiokarbon $AUC_{0-\infty}$. Det er også påvist en mindre mengde metabolitter på grunn av glukuronidering og oksidering. *In vitro* studier antyder at CYP1A2 og CYP2C8 er ansvarlige for oksidativ metabolisme av eltrombopag. Uridin difosfoglukuronyltransferase UGT1A1 og UGT1A3 er ansvarlige for glukuronideringen, og bakterier i lavere deler av gastrointestinaltraktus kan være ansvarlig for metabolisme via spalting.

Eliminering

Absorbert eltrombopag metaboliseres i stor utstrekning. Den viktigste ekskresjonsveien for eltrombopag er via feces (59 %) med 31 % av dosen gjenfunnet i urin som metabolitter. Uforandret eltrombopag er ikke detektert i urin. Uforandret eltrombopag utskilt i feces står for omtrent 20 % av dosen. Halveringstiden for eltrombopag i plasma er omtrent 21-32 timer.

Farmakokinetiske interaksjoner

Basert på en studie på mennesker med radiomerket eltrombopag, spiller glukuronidering en liten rolle i metabolismen av eltrombopag. Studier med humane levermikrosomer identifiserte UGT1A1 og UGT1A3 som enzymene som er ansvarlige for glukuronidering av eltrombopag. *In vitro* var eltrombopag en hemmer av flere av UGT-enzymene. Klinisk signifikante legemiddelinteraksjoner på grunn av glukuronidering er ikke forventet på grunn av begrenset bidrag fra hvert av UGT-enzymene i glukuronideringen av eltrombopag.

Omtrent 21 % av en eltrombopagdose kan metaboliseres oksidativt. Studier med humane levermikrosomer identifiserte CYP1A2 og CYP2C8 som enzymene som er ansvarlige for oksidering av eltrombopag. Eltrombopag verken hemmer eller induserer CYP enzymene basert på *in vitro* og *in vivo* data (se pkt. 4.5).

In vitro studier viste at eltrombopag er en hemmer av OATP1B1 transporter og en hemmer av BCRP transporter og eltrombopag økte eksponeringen av OATP1B1 og BCRP substratene rosuvastatin i en klinisk interaksjonsstudie (se pkt 4.5). I kliniske studier med eltrombopag, ble det anbefalt en dosereduksjon på 50 % for statiner.

Eltrombopag danner chelat med polyvalente kationer som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink (se pkt 4.2 og 4.5).

In vitro-studier viste at eltrombopag ikke er et substrat for organisk aniontransporter polypeptid, OATP1B1, men er en hemmer av denne transporteren (IC_{50} verdi av 2,7 mikromol [1,2 mikrog/ml]). *In vitro*-studier viste også at eltrombopag er substrat og hemmer av "breast cancer resistance protein" (BCRP) (IC_{50} verdi på 2,7 mikromol [1,2 mikrog/ml]).

Spesielle pasientpopulasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt nyrefunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 32 % til 36 % lavere hos personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon, og 60 % lavere hos personer med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt nyrefunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal bruke eltrombopag med forsiktighet og tett oppfølging, for eksempel med testing av serumkreatinin og/eller utføre urinanalyser (se pkt. 4.2). Effekt og sikkerhet av eltrombopag er ikke fastslått hos pasienter med både moderat til alvorlig nedsatt nyrefunksjon og leverfunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

Farmakokinetikken til eltrombopag er studert etter administrering av eltrombopag til voksne personer med nedsatt leverfunksjon. Etter administrering av en enkelt 50 mg dose var $AUC_{0-\infty}$ for eltrombopag 41 % høyere hos personer med lett nedsatt leverfunksjon, og 80 – 93 % høyere hos personer med moderat til alvorlig nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Det var betydelig variabilitet og signifikant overlapp i eksponeringer mellom pasienter med nedsatt leverfunksjon og friske frivillige. Eltrombopag er et legemiddel med høy grad av proteinbinding og konsentrasjoner av ubundet (aktivt) eltrombopag er ikke undersøkt.

Betydningen av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til eltrombopag ved gjentatt administrering ble undersøkt ved en populasjons-farmakokinetisk analyse av 28 friske voksne og 714 pasienter med nedsatt leverfunksjon (673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi). Blant de 714 pasientene hadde 642 lett nedsatt leverfunksjon, 67 hadde moderat nedsatt leverfunksjon og 2 hadde alvorlig nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med friske frivillige hadde pasientene med lett nedsatt leverfunksjon ca. 111 % (95 % KI: 45 % til 283 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma og pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon hadde ca. 183 % (95 % KI: 90 % til 459 %) høyere eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier i plasma.

Eltrombopag skal derfor ikke brukes hos ITP pasienter med nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh score ≥ 5) med mindre den forventede nytten overstiger den identifiserte risikoen for trombose i portvenen. (se pkt 4.2 og 4.4). For pasienter med HCV skal eltrombopag startdose være 25 mg en gang daglig (se pkt. 4.4).

Etnisitet

Påvirkningen av østasiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (31 østasiatiske) og 88 pasienter med ITP (18 østasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde østasiatiske ITP pasienter (fra Japan, Kina, Taiwan og Korea) omtrent 49 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med ikke-østasiatiske pasienter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt 4.2).

Påvirkningen av øst-/sørøst-asiatisk etnisitet på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (145 østasiatiske og 69 sørøstasiatiske). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen, hadde øst-/sørøst-asiatiske pasienter omtrent 55 % høyere plasma eltrombopag $AUC_{(0-\tau)}$ verdier sammenlignet med andre etnisiteter som hovedsakelig var kaukasere (se pkt 4.2).

Kjønn

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 111 friske voksne (14 kvinner) og 88 pasienter med ITP (57 kvinner). Basert på estimater fra den populasjonsfarmakokinetiske analysen hadde kvinnelige ITP pasienter omtrent 23 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter, uten justering for forskjeller i kroppsvekt.

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 635 pasienter med HCV (260 kvinner). Basert på modellestimater hadde kvinnelige HCV-pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med mannlige pasienter.

Alder

Påvirkningen av kjønn på farmakokinetikken til eltrombopag ble evaluert ved bruk av en farmakokinetisk populasjonsanalyse hos 28 friske frivillige, 673 pasienter med HCV og 41 pasienter med kronisk leversykdom av annen etiologi i alderen 19 til 74 år. Det foreligger ingen PK data på bruk av eltrombopag hos pasienter ≥ 75 år. Basert på modellestimater hadde eldre (≥ 65 år) pasienter omtrent 41 % høyere eltrombopag plasma $AUC_{(0-\tau)}$ sammenlignet med yngre pasienter (se pkt. 4.2).

Pediatriisk populasjon (i alderen 1 til 17 år)

Farmakokinetikken til eltrombopag er undersøkt i to studier, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2, hos 168 pediatrike ITP-pasienter som er dosert én gang daglig. Clearance av eltrombopag i plasma etter oral administrasjon (CL/F) økte med økende kroppsvekt. Effektene av etnisitet og kjønn på CL/F-estimatene av eltrombopag i plasma var konsistente mellom barn og voksne pasienter. Øst-/sørøst-asiatiske pediatrike ITP-pasienter hadde ca 43 % høyere plasma $AUC_{(0-\tau)}$ verdier av eltrombopag sammenlignet med ikke-asiatiske pasienter. Kvinnelige pediatrike ITP-pasienter hadde ca. 25 % høyere plasma $AUC_{(0-\tau)}$ verdier av eltrombopag i forhold til mannlige pasienter.

De farmakokinetiske parametrene for eltrombopag hos pediatrike pasienter med ITP er vist i tabell 11.

Tabell 11 Geometrisk gjennomsnitt (95 % KI) av farmakokinetiske parametre for eltrombopag i plasma ved steady-state hos pediatrike pasienter med ITP (50 mg én gang daglig doseringsregime)

Alder	C_{max} (mikrog/ml)	$AUC_{(0-\tau)}$ (mikrog.t/ml)
12 til 17 år (n = 62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 til 11 år (n = 68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 til 5 år (n = 38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Data presentert som geometrisk gjennomsnitt (95 % KI). $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} basert på populasjons PK post-hoc estimater

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Sikkerhetsfarmakologi og gjentatt dose-toksisitet

Eltrombopag stimulerer ikke produksjonen av blodplater hos mus, rotter eller hunder på grunn av den unike spesifisiteten til TPO-reseptoren. Derfor kan ikke data fra disse dyrene fullt ut brukes til å estimere virkninger relatert til farmakologi av eltrombopag hos mennesker, inkludert reproduksjon og karsinogenitetsstudier.

Behandlingsrelatert katarakt ble påvist hos gnagere og var dose- og tidsavhengig. Ved eksponering ≥ 6 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 6 uker og hos rotter etter 28 ukers dosering. Ved eksponering ≥ 4 ganger den humane kliniske eksponering hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC, ble katarakt observert hos mus etter 13 uker og hos rotter etter 39 ukers dosering. Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter dosert fra dag 4-32 (sammenlignbart med et 2 år gammelt barn på slutten av doseringsperioden), ble okulære uklarerheter observert (histologi ikke utført) ved 9 ganger maksimal human klinisk eksponering hos pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag, basert på AUC. Katarakt ble imidlertid ikke observert hos unge rotter som fikk tolererbare doser 5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos pediatrike ITP-pasienter, basert på AUC. Katarakt har ikke blitt observert hos voksne hunder etter 52 ukers dosering ved 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Renal tubulær toksisitet ble observert i studier av opp til 14 dagers varighet hos mus og rotter ved eksponeringer som generelt ble assosiert med morbiditet og mortalitet. Tubulær toksisitet ble også observert i en 2 års oral karsinogenitetsstudie på mus ved doser på 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Effektene var mindre alvorlige ved lavere doser og var karakterisert av et spektrum av regenerative forandringer. Eksponeringen ved den laveste dosen var 1,2 eller 0,8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 0,6 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC. Renale effekter ble ikke observert hos rotter etter 28 uker eller hos hunder etter 52 uker ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 og 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Det ble observert hepatocyttdgenerering og/eller -nekrose, ofte forbundet med økte serum leverenzymmer hos mus, rotter og hunder ved doser som ble forbundet med morbiditet og mortalitet eller var dårlig tolerert. Ingen effekter på lever ble observert etter kronisk dosering hos rotter (28 uker) og hos hunder (52 uker) ved eksponeringer 4 og 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne ITP-pasienter og 3 eller 2 ganger human klinisk eksponering hos pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Ved dårlig tolererte doser hos rotter og hunder (> 10 eller 7 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og > 4 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC) ble det observert redusert retikulocyttkonsentrasjon og regenerativ benmargserytroid hyperplasi (kun rotter). Det ble ikke registrert noen effekt på rød cellemasse eller retikulocyttkonsentrasjon etter dosering opptil 28 uker hos rotter, 52 uker hos hunder og 2 år hos mus eller rotter ved maks tolererte doser som var 2 til 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Endostal hyperostose ble observert i en 28 ukers toksisitetsstudie av rotter ved en ikke-tolerert dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger eller 4 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC). Det ble ikke observert endringer i ben hos mus eller rotter etter livstidseksponering (2 år) ved 4 ganger eller 2 ganger den humane kliniske eksponering hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag basert på AUC.

Karsinogenisitet og mutagenisitet

Eltrombopag var ikke karsinogent hos mus ved doser opptil 75 mg/kg/dag eller hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag (eksponeringer opp til 4 eller 2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Eltrombopag var ikke mutagent eller klastogent i bakterielle mutasjonsassay eller i to *in vivo* assays hos rotter (mikronukleus og ukontrollert DNA-syntese, 10 ganger eller 8 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatriske ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 7 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på C_{max}). I et *in vitro* assay på muselymfom var eltrombopag marginalt positiv (< 3 ganger økning i mutasjonsfrekvens). Disse *in vitro* og *in vivo* funnene antyder at eltrombopag ikke utgjør en gentoksisk risiko for mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Eltrombopag hadde ingen innvirkning på kvinnelig fertilitet, tidlig embryonal utvikling eller embryoføtal utvikling hos rotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag (2 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller unge (12–17 år) ITP-pasienter ved 75 mg/dag og tilsvarende den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Det var heller ingen effekt på embryoføtal utvikling hos kaniner ved doser opp til 150 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (0,3 til 0,5 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). Ved en maternal toksisk dose på 60 mg/kg/dag (6 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos rotter, var allikevel eltrombopagbehandlingen assosiert med embryoletalitet (økt pre- og postimplantasjonstap), redusert fødselsvekt og vekt av gravid livmor i fertilitetsstudien for hunkjønn, og en lav insidens av cervikalribbe og redusert føtal kroppsvekt i den embryoføtale utviklingsstudien. Eltrombopag bør kun brukes under graviditet hvis forventet fordel veier opp for den mulige risiko for fosteret (se pkt. 4.6). Eltrombopag hadde ingen innvirkning på mannlig fertilitet hos rotter ved doser opp til 40 mg/kg/dag, den høyeste dosen testet (3 ganger den humane kliniske eksponeringen hos ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 2 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC). I den pre- og postnatale utviklingsstudien hos rotter var det ingen uønskede effekter på graviditet, kalving eller amming på F₀ hunnrotter ved maternale ikke-toksiske doser (10 og 20 mg/kg/dag) og ingen effekter på vekst, utvikling, nevrooppførsel eller reproduktiv funksjon hos avkommet (F₁). Eltrombopag ble detektert i plasma hos alle F₁ rottevalpene i hele den 22 timers prøvetaksperioden etter administrering av legemidlet til F₀ moren, noe som viser at rottevalpenes eksponering for eltrombopag sannsynligvis var via amming.

Fototoksisitet

In vitro-studier av eltrombopag antyder en potensiell risiko for fototoksisitet. Det ble allikevel ikke funnet bevis for kutan fototoksisitet (10 eller 7 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 5 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) eller okulær fototoksisitet (≥ 4 ganger den humane kliniske eksponeringen hos voksne eller pediatrike ITP-pasienter ved 75 mg/dag og 3 ganger den humane kliniske eksponering hos HCV-pasienter ved 100 mg/dag (basert på AUC) hos gnagere. Videre viste en klinisk farmakologistudie hos 36 personer ingen bevis for økt fotosensitivitet etter administrering av 75 mg eltrombopag. Dette ble målt ved "delayed phototoxic index". En potensiell risiko for fotoallergi kan allikevel ikke utelukkes siden det ikke var mulig å gjennomføre preklinisk studie for dette.

Juvenile dyrestudier

Ved ikke-tolererbare doser hos unge diende rotter ble okulære uklarheter observert. Ved tolererbare doser ble ikke-okulære uklarheter observert (se avnitt over 'Sikkerhetsfarmakologi og gjentatt dose-toksisitet). Tatt i betraktning eksponeringsmarginene basert på AUC, kan det derfor ikke utelukkes en risiko for eltrombopag-relatert katarakt hos pediatrike pasienter. Det er ingen funn hos unge rotter som tyder på en større risiko for toksisitet ved eltrombopagbehandling hos pediatrike i forhold til voksne ITP-pasienter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mannitol (E421)
Sukralose
Xantangummi

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Legemidlet bør administreres umiddelbart etter rekonstituering, men kan oppbevares inntil maksimalt 30 minutter.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Varmeforseglede doseposer av folielaminat. Laminatmaterialet består av polyester (PET) / orientert polyamid (OPA) / 9 µm aluminiumsfolie (AL) / varmforsglingslag av lavtettets polyetylen (LDPE). Legemidlets kontaktmateriale er varmforsglingslag av polyetylen. Doseposene er pakket i et sett sammen med en 40 ml HDPE blandeflaske og 30 orale doseringssprøyter på 20 ml til engangsbruk (polypropylen/silikongummi) med 1 ml målestreker. I tillegg medfølger et skrulokk (etylenvinylacetat / LDPE) med mulighet for tilkobling av sprøyten.

Pakningsstørrelse på 30 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Bruksanvisning

Unngå direkte kontakt med legemidlet. Ethvert eksponert område vaskes umiddelbart med såpe og vann.

Forberedelser og administrering av pulver til mikstur, suspensjon:

- Administrer miksturen umiddelbart etter tilberedning. Destruer miksturen dersom den ikke administreres innen 30 minutter etter tilberedning.
- Tilbered miksturen kun med vann.
- Tilsett 20 ml vann og innholdet fra antall foreskrevne doseposer (avhengig av anbefalt dose) til den medfølgende blandeflasken, og bland forsiktig.
- Gi pasienten alt innholdet i flasken ved hjelp av en av de medfølgende orale doseringssprøytene.
- **VIKTIG:** Da noe av legemidlet vil forbli i blandeflasken, gjør følgende.
- Tilsett 10 ml vann til blandeflasken og bland forsiktig.
- Gi pasienten alt innholdet i flasken ved hjelp av den samme orale doseringssprøyten.

Rengjøring av blandeutstyret:

- Kast den brukte oralsprøyten.
- Skyll blandeflasken og lokket under rennende vann. (Blandeflasken kan misfarges av legemidlet. Dette er normalt.)
- La alt utstyret lufttørke.
- Vask hendene dine med såpe og vann.

Bruk ikke den orale doseringssprøyten flere ganger. Bruk en ny oral doseringssprøyte til engangsbruk til å gjøre i stand hver dose med Revolade mikstur, suspensjon.

For mer informasjon om tilberedning og administrering av miksturen, se bruksanvisningen i pakningsvedlegget.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/612/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. Mars 2010

Dato for siste fornyelse: 15. Januar 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg og 75 mg filmdrasjerte tabletter:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (Se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2.).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 12,5 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKER á 28) TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 12,5 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 28)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 12,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMKARTONGEN

Multipakning med 84 (3 pakker med 28 filmdrasjerte tabletter) – uten blue box – 12,5 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 12,5 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/10/612/012

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

revolade 12,5 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 25 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKER med 28) TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 28)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 25 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMKARTONGEN

Multipakning med 84 (3 pakker med 28 filmdrasjerte tabletter) – uten blue box – 25 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/10/612/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

revolade 25 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 50 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKER med 28) TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 28)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 50 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMKARTONGEN

Multipakning med 84 (3 pakker med 28 filmdrasjerte tabletter) – uten blue box – 50 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/10/612/006

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

revolade 50 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 75 mg – 14, 28, 84 (3 PAKKER med 28) TABLETTER****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

14 filmdrasjerte tabletter

28 filmdrasjerte tabletter

Multipakning som inneholder 84 filmdrasjerte tabletter (3 pakninger med 28)

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 75 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ MELLOMKARTONGEN

Multipakning med 84 (3 pakker med 28 filmdrasjerte tabletter) – uten blue box – 75 mg tabletter, filmdrasjerte

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

28 filmdrasjerte tabletter. Del av multipakning. Skal ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/612/009

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 75 mg

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP**Blister****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG FOR 25 mg PULVER TIL MIKSTUR, SUSPENSJON****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 doseposer og 1 blandeflaske + 30 orale doseringssprøyter til engangsbruk

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Må brukes innen 30 minutter etter utblanding.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/10/612/013 (30 doseposer med pulver til mikstur, suspensjon)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

revolade 25 mg doseposer

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

Eske for 25 mg pulver til mikstur, suspensjon – uten blue box – 30 doseposer

1. LEGEMIDLETS NAVN

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon

eltrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 doseposer.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk. Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

Må brukes innen 30 minutter etter utblanding.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/10/612/013

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

revolade 25 mg doseposer

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon

eltrombopag

Oral bruk

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Europharm Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter

eltrombopag

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Revolade er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revolade
3. Hvordan du bruker Revolade
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revolade
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Revolade er og hva det brukes mot

Revolade inneholder eltrombopag, som tilhører en gruppe legemidler som kalles trombopoietin-reseptoragonister. Det brukes for å hjelpe til med å øke antallet blodplater i blodet. Blodplater er celler som hjelper til med å redusere eller forebygge blødninger.

- Revolade brukes til å behandle en blødersykdom som kalles immun (primær) trombocytopeni (ITP) hos pasienter i alderen 1 år og eldre som allerede har tatt andre legemidler (kortikosteroider eller immunoglobuliner), som ikke har virket.

ITP skyldes lavt antall blodplater i blodet (trombocytopeni). Personer med ITP har økt risiko for blødning. Pasienter med ITP kan merke symptomer som petekkier (små punktformede flate runde røde flekker i huden), blåmerker, neseblod, blødende tannkjøtt og å ikke få stoppet en blødning hvis de kutter eller skader seg.

- Revolade kan også brukes til å behandle lavt antall blodplater (trombocytopeni) hos voksne med hepatitt C virus (HCV)-infeksjon, hvis de har hatt problemer med bivirkninger ved interferonbehandling. Mange personer med hepatitt C har lavt antall blodplater, ikke bare som følge av sykdommen, men også på grunn av de antivirale legemidlene som brukes for å behandle den. Ved å ta Revolade kan det bli lettere for deg å fullføre behandlingen med et antiviralt legemiddel (peginterferon og ribavirin).
- Revolade kan også brukes til å behandle voksne pasienter som har lave blodcelletall forårsaket av alvorlig aplastisk anemi. Alvorlig aplastisk anemi er en sykdom hvor beinmargen er skadet som fører til mangel på røde blodceller (anemi), hvite blodceller (leukopeni) og blodplater (trombocytopeni).

2. Hva du må vite før du bruker Revolade

Bruk ikke Revolade

- **dersom du er allergisk** overfor eltrombopag eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 under '**Sammensetning av Revolade**').
➔ **Kontakt lege** hvis du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Revolade:

- om du har **problemer med leveren**. Personer som har lavt blodplatetall, samt langtkommet kronisk (langvarig) leversykdom er mer utsatt for bivirkninger, inkludert livstruende leverskade og blodpropp. Hvis legen mener at fordelene med å ta Revolade veier opp for risikoen, vil du få nøye oppfølging under behandlingen.
- om du har risiko for **blodpropp** i venene eller arteriene, eller om du vet at blodpropp er vanlig i din familie.

Du kan ha **større risiko for blodpropp**:

- etterhvert som du blir eldre
- hvis du må være sengeliggende i en lengre periode
- hvis du har kreft
- hvis du bruker p-piller eller hormonerstatningsbehandling
- hvis du nylig har gjennomgått en operasjon eller hatt en fysisk skade
- hvis du er svært overvektig
- hvis du røyker
- hvis du har avansert kronisk leversykdom

➔ **Fortell legen** før du begynner behandlingen dersom noe av dette gjelder deg. Du skal ikke ta Revolade med mindre legen mener at den forventede fordelene veier opp for risikoen for blodpropp.

- om du har **katarakt** (at linsen i øyet blir tåkete).
- om du har en annen **blodsykdom**, som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS). Legen vil utføre tester for å undersøke at du ikke har denne blodsykdommen før du begynner med Revolade. Hvis du har MDS og bruker Revolade kan din MDS forverres.
➔ **Fortell legen** om noe av dette gjelder deg.

Øyeundersøkelser

Legen vil anbefale at du blir sjekket for katarakt. Hvis du ikke har rutinemessige øyeundersøkelser bør legen sørge for at øynene blir undersøkt regelmessig. Det kan også være at du blir sjekket for eventuelle blødninger i og rundt retina (det lysfølsomme celledaget i den bakre delen av øyet).

Du kommer til å måtte ta regelmessige prøver

Før du begynner å ta Revolade vil legen ta blodprøver for å sjekke blodcellene, inkludert blodplater. Disse testene vil bli gjentatt jevnlig mens du tar Revolade.

Blodprøver for å undersøke leverfunksjonen

Revolade kan forårsake blodprøveresultater som kan være tegn på leverskade — en økning av noen lever enzymer, spesielt bilirubin og alanin/ aspartat transaminaser. Hvis du bruker interferonbasert behandling sammen med Revolade for å behandle lavt blodplatetall som følge av hepatitt C kan noen leverproblemer forverres.

Du vil måtte ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen før du begynner å ta Revolade, og jevnlig mens du tar det. Det kan hende at du må slutte å ta Revolade hvis mengden av disse leverstoffene øker for mye, eller hvis du får andre tegn på leverskade.

➔ **Les informasjonen 'Leverproblemer' i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Blodprøver for blodplatetall

Hvis du slutter å ta Revolade vil sannsynligvis blodplatetallet ditt bli lavt igjen i løpet av få dager. Blodplatetallet vil bli overvåket, og legen vil diskutere passende forholdsregler med deg.

En veldig høy konsentrasjon av blodplater kan øke risikoen for blodpropp. Blodpropp kan allikevel også oppstå ved normal, og til og med ved lav konsentrasjon av blodplater. Legen vil justere dosen av Revolade for å sikre at blodplatetallet ikke blir for høyt.



Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene på **blodpropp**:

- **hevelse, smerte** eller ømhet i **én fot**
- **plutselig kortpustethet**, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet eller hurtig puls
- smerter i magen, forstørret mage, blod i avføringen

Undersøkelser for å sjekke benmargen din

Hos personer som har problemer med benmargen sin, kan legemidler som Revolade forverre problemene. Tegn på endringer i benmargen kan vises som unormale resultater i blodprøvene dine. Legen kan også utføre direkte undersøkelser for å sjekke benmargen din mens du behandles med Revolade.

Undersøkelser for blødninger i fordøyelsessystemet

Hvis du bruker interferonbasert behandling sammen med Revolade vil du bli overvåket for eventuelle tegn på blødning i mage eller tarm etter at du har sluttet å ta Revolade.

Hjerteovervåking

Legen kan vurdere at det er nødvendig å overvåke hjertet ditt under behandling med Revolade og utføre elektrokardiogram-undersøkelser (EKG).

Eldre (65 år og eldre)

Det er begrenset data ved bruk av Revolade hos pasienter som er 65 år og eldre. Det skal utvises forsiktighet hvis du bruker Revolade og er 65 år eller eldre.

Barn og ungdom

Revolade er ikke anbefalt for barn under 1 år som har ITP. Det er heller ikke anbefalt for personer under 18 år med lavt blodplatetall på grunn av hepatitt C eller alvorlig aplastisk anemi.

Andre legemidler og Revolade

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og vitaminer.

Noen vanlige legemidler interagerer med Revolade – dette gjelder både reseptpliktige og reseptfrie legemidler og mineraler. Dette gjelder:

- syrenøytraliserende legemidler for å behandle **fordøyelsesbesvær, halsbrann** eller **matesår** (se også '**Når du skal ta det**' avsnitt 3)
 - legemidler som kalles statiner, til å **redusere kolesterolet**
 - enkelte legemidler til å behandle **HIV-infeksjon**, som f.eks. lopinavir og/eller ritonavir
 - ciklosporin som brukes i forbindelse med **transplantasjoner** og **immunsykdommer**
 - mineraler som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink som kan finnes i **vitamin- og mineraltilskudd** (se også '**Når du skal ta det**' avsnitt 3)
 - legemidler som metotreksat og topotekan, til å behandle **kreft**
- ➔ **Snakk med legen** hvis du tar noen av disse legemidlene. Noen av dem kan ikke tas sammen med Revolade, eller dosen kan behøve justering, eller så må du ta dem på en annen tid på dagen. Legen vil gjennomgå de medisinene du tar, og foreslå passende erstatninger om nødvendig.

Hvis du samtidig tar medisiner for å forhindre blodpropp er det en større risiko for blødninger. Legen vil diskutere dette med deg.

Hvis du tar kortikosteroider, danazol, og/eller azatioprin så kan det være at du må ta en lavere dose eller stoppe å ta dem mens du tar Revolade.

Inntak av Revolade sammen med mat og drikke

Bruk ikke Revolade sammen med mat eller drikke som inneholder melk siden kalsium i melkeproduktene påvirker absorpsjonen av legemidlet. For ytterligere informasjon, se '**Når du skal ta det**' i avsnitt 3.

Graviditet og amming

Bruk ikke Revolade hvis du er gravid med mindre legen spesifikt anbefaler det. Effekten av Revolade under graviditet er ikke kjent.

- **Fortell legen om du er gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- **Bruk pålitelig prevensjon** mens du tar Revolade, for å forebygge graviditet.
- **Hvis du blir gravid under behandlingen** med Revolade, må du fortelle det til legen.

Du må ikke amme mens du bruker Revolade. Det er ikke kjent om Revolade går over i brystmelk.

➔ **Dersom du ammer** eller planlegger å amme, må du fortelle dette til legen.

Kjøring og bruk av maskiner

Revolade kan gjøre deg svimmel eller ha andre bivirkninger som kan gjøre deg mindre oppmerksom.

➔ **Ikke kjør bil** eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du ikke er berørt.

Revolade inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Revolade

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Ikke endre dosen eller planen for behandling med Revolade med mindre legen eller farmasøyten råder deg til det. Samtidig som du tar Revolade, vil du bli fulgt opp av en lege som er spesialist i behandling av din sykdom.

Hvor stor dose du skal ta

For ITP

Voksne og barn (6 til 17 år) – den vanlige startdosen for ITP er **én 50 mg tablett** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav kan du behøve å starte med en **dose redusert til 25 mg**.

Barn (1 til 5 år) – den vanlige startdosen for ITP er **én 25 mg tablett** Revolade daglig.

For hepatitt C

Voksne – den vanlige startdosen for hepatitt C er **én 25 mg tablett** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav vil du starte med **samme 25 mg dose**.

For alvorlig aplastisk anemi

Voksne – den vanlige startdosen for alvorlig aplastisk anemi er **én 50 mg tablett** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav kan du behøve å starte med en **dose redusert til 25 mg**.

Det kan ta 1 til 2 uker før Revolade begynner å virke. Legen kan anbefale at din daglige dose endres avhengig av hvordan du reagerer på Revolade.

Hvordan du skal ta tablettene

Svelg tablettene hel sammen med vann.

Når du skal ta det

Sørg for at –

- **4 timer før** du tar Revolade
- og **2 timer etter** at du har tatt Revolade

inntar **du ikke** noe av følgende:

- **melkeprodukter** som ost, smør, yoghurt eller iskrem
- **melk eller milkshake**, drikker som inneholder melk, yoghurt eller fløte
- **syrenøytraliserende**, som er en type legemiddel mot **fordøyelsesbesvær og halsbrann**
- noen **mineral- og vitamintilskudd** som inneholder jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink

Hvis du gjør det, vil ikke legemidlet absorberes ordentlig inn i kroppen din.



Snakk med legen for flere råd om passende matvarer og drikker.

Dersom du tar for mye av Revolade

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. Hvis mulig, vis dem pakningen eller dette pakningsvedlegget. Du vil bli overvåket for tegn og symptomer på bivirkninger og gitt egnet behandling umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Revolade

Ta din neste dose til vanlig tid. Ikke ta mer enn én dose med Revolade daglig.

Dersom du avbryter behandling med Revolade

Ikke slutt å ta Revolade uten å snakke med legen først. Hvis legen anbefaler deg å stoppe behandlingen, vil konsentrasjonen av blodplater sjekkes ukentlig i fire uker. Se også '**Blødning eller blåmerker etter avsluttet behandling**' i avsnitt 4.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør din lege eller farmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Symptomer som behøver tilsyn: oppsøk lege

Personer som tar Revolade for enten ITP eller lavt blodplatetall i forbindelse med hepatitt C kan utvikle tegn på potensielt alvorlige bivirkninger. **Det er viktig å informere en lege hvis du utvikler disse symptomene.**

Økt risiko for blodpropp

Enkelte personer har større risiko for blodpropp og legemidler som Revolade kan forverre dette problemet. Plutselig blokkering av en blodåre på grunn av blodpropp er en mindre vanlig bivirkning og kan berøre opptil 1 av 100 personer.



Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på blodpropp som for eksempel:

- **hevelse, smerte, varme, rødhet** eller ømhet i **en fot**
- **plutselig kortpustethet**, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet eller hurtig puls
- smerter i magen, forstørret mage, blod i avføringen

Leverproblemer

Revolade kan forårsake endringer som vises ved blodprøver og kan være tegn på leverskade. Leverproblemer (økt antall enzymer som vises i blodprøver) er vanlig og kan berøre opptil 1 av 10 personer. Andre leverproblemer er mindre vanlig og kan berøre opptil 1 av 100 personer.

Hvis du har noen av disse tegnene på leverproblemer:

- **gulning** av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
 - uvanlig **mørk urin**
- ➔ **fortell legen dette umiddelbart.**

Blødning eller blåmerker etter avsluttet behandling

Innen to uker etter at du slutter å ta Revolade, vil konsentrasjonen av blodplater vanligvis falle tilbake til nivået det var på før du begynte å ta Revolade. Den lave konsentrasjonen av blodplater kan øke risikoen for blødninger eller blåmerker. Legen vil sjekke blodplatetallet i minst 4 uker etter at du sluttet å ta Revolade.

➔ **Fortell legen** hvis du får noen blødninger eller blåmerker etter at du har sluttet å ta Revolade.

Enkelte personer får **blødninger i fordøyelsessystemet** etter at de har sluttet å ta peginterferon, ribavirin og Revolade. Symptomer inkluderer:

- svart, tjærelignende avføring (misfarget avføring er en mindre vanlig bivirkning som kan berøre opptil 1 av 100 personer)
 - blod i avføringen
 - oppkast av blod eller noe som likner på kaffegrut
- ➔ **Fortell legen** umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene.

Følgende bivirkninger er blitt knyttet til behandling med Revolade hos voksne pasienter med ITP:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **flere enn 1 av 10** personer:

- forkjølelse
- kvalme
- diaré
- hoste
- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier (øvre luftveisinfeksjon)
- rygg smerter

Svært vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver:

- økning i leverenzymer (alaninaminotransferase (ALAT))

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer:

- muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvakhhet
- skjelettsmerter
- kraftige menstruasjonsblødninger
- sår hals og ubehag ved svelging
- øyeproblemer, inkludert unormal synstest, tørre øyne, øyesmerte og uklart syn
- oppkast
- influensa
- forkjølelsessår
- pneumoni
- irritasjon og betennelse (hevelse) i bihuler
- betennelse (hevelse) og infeksjon i mandlene
- infeksjon i lungene, bihulene, nesen og halsen
- betennelse i tannkjøttet
- appetittmangel
- følelse av prikking eller nummenhet, ofte kalt “pins and needles”
- nedsatt følsomhet i huden
- følelse av døsighet
- øresmerter
- smerter, hevelse og ømhet i et av beina (vanligvis en av leggene) med varm hud i området som er påvirket (tegn på en blodpropp i en dyp vene)
- lokal hevelse fylt med blod fra en ødelagt blodåre (hematom)
- hetetokter
- munnproblemer, inkludert tørr eller sår munn, sensitiv tunge, blødende gommer, munnsår
- rennende nese
- tannverk
- magesmerter
- unormal leverfunksjon
- endringer i huden, inkludert overdreven svetting, kløende klumpete utslett, røde flekker, endret utseende på huden
- hårtap
- skummende eller boblelignende urin (tegn på protein i urinen)
- høy temperatur, føler seg varm
- brystmerter
- svakhetsfølelse
- søvnproblemer, depresjon
- migrene
- redusert syn
- svimmelhet (vertigo)
- tarmgass, oppblåst mage

Vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver:

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- redusert antall hvite blodceller
- reduksjon i hemoglobinnivå
- økning i antall eosinofile granulocytter
- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- økt nivå av urinsyre
- redusert nivå av kalium
- økt nivå av kreatinin
- økt nivå av alkalisk fosfatase
- økning i leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))
- økning i bilirubin i blod (en substans laget i leveren)
- økning i nivå av enkelte proteiner

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 100** personer:

- allergisk reaksjon
- avbrudd i blodforsyningen til deler av hjertet
- plutselig kortpustethet, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet og/eller hurtig pust som kan være tegn på en blodpropp i lungene (se '**Økt risiko for blodpropp**' tidligere i avsnitt 4)
- funksjonstap i deler av lungene på grunn av blokkering i lungearterien
- mulig smerte, hevelse og/eller rødhet rundt en vene, noe som kan være tegn på blodpropp i en vene
- gulfarging av huden og/eller magesmerter, noe som kan være tegn på blokkering av gallegangen, skade på leveren, leverskade på grunn av betennelse (se '**Leverproblemer**' tidligere i avsnitt 4)
- leverskade forårsaket av legemidler
- hurtige hjerteslag, rask eller uregelmessig hjerterytme, blåaktig farge på huden, forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlengelse), noe som kan være tegn på lidelse forbundet med hjertet og blodårene
- blodpropp
- rødming
- smertefulle hevelser i leddene på grunn av urinsyre (gikt)
- mangel på interesse, humørforandringer, gråt som er vanskelig å stoppe eller som oppstår uventet
- problemer med balansen, tale og nervefunksjon, skjelving
- smertefull eller unormal følelse i huden
- lammelse på den ene siden av kroppen
- migræne med aura
- nerveskade
- utvidelse eller hevelse av blodårer som fører til hodepine
- øyeproblemer, inkludert økt tåreproduksjon, slørete og uklart syn (katarakt), blødning i eller rundt retina (den bakre delen av øyet), tørre øyne
- problemer med nesen, halsen og bihulene, pusteproblemer under søvnproblemer
- blemmer/sår i munn og hals
- tap av appetitt
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert hyppig avføring, matforgiftning, blod i avføring, blodig oppkast
- endetarmsblødning, endring av farge på avføring, oppblåst mage, forstoppelse
- munnproblemer, inkludert tørr eller sår munn, smerte i tungen, blødende tannkjøtt, ubehag i munnen
- solbrenthet
- varmekfølelse, angstfølelse

- rødhet eller hevelse rundt et sår
- blødning rundt et kateter (hvis tilstede) som går gjennom huden
- følelse av et fremmedlegeme
- nyreproblemer, inkludert inflammasjon av nyren, overdreven urinering om natten, nyresvikt, urinveisinfeksjon, hvite blodceller i urinen
- kaldsvette
- generell følelse av uvelhet
- hudinfeksjon
- hudforandringer, inkludert misfarging av huden, flassing, rødhet, kløe, overdreven svetting
- muskelsvakhet
- kreft i endetarm og tykktarm

Mindre vanlige bivirkninger som kan ses i laboratorieprøver:

- endret form på røde blodceller
- tilstedeværelse av hvite blodceller under utvikling, noe som kan være tegn på visse sykdommer
- økt antall blodplater
- redusert nivå av kalsium
- redusert antall røde blodceller (anaemi) forårsaket av overdreven ødeleggelse av røde blodceller (hemolytisk anemi)
- økt antall myelocytter
- økt antall umodne nøytrofile granulocytter
- økt nivå av urea i blod
- økt nivå av proteiner i urinen
- økt nivå av albumin i blod
- økt nivå av totalt protein
- redusert nivå av albumin i blod
- økt pH av urin
- økt hemoglobinnivå

Følgende bivirkninger er blitt knyttet til behandling med Revolade hos barn (i alderen 1 til 17 år) med ITP:

Hvis disse bivirkningene blir alvorlige fortell det til lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **flere enn 1 av 10** barn:

- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier, forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon)
- diaré
- magesmerter
- hoste
- feber
- føle seg syk (kvalm)

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** barn:

- søvnvansker (insomni)
- tannverk
- smerter i nese og svelg
- kløende, rennende eller tett nese
- sår hals, rennende nese, tett nese og nysing
- munnproblemer, inkludert munntørrehet, sår munn, sensitiv tunge, blødende tannkjøtt, munnsår

Følgende bivirkninger har vært rapportert å være forbundet med behandling med Revolade i kombinasjon med peginterferon og ribavirin hos pasienter med hepatitt C:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **mer enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- tap av appetitt
- hoste
- kvalme, diaré
- muskelsmerter, muskelsvakhet
- kløe
- trøtthetsfølelse
- feber
- uvanlig hårtap
- føle seg svak
- influensalignende sykdom
- hevelse i hender og føtter
- frysninger

Svært vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- redusert antall røde blodceller (anemi)

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer:

- urinveisinfeksjon
- betennelse i nesens hulrom, halsen og munnen, influensaliknende symptomer, munntørrehet, sår eller betent munn, tannpine
- vekttap
- søvnforstyrrelser, unormal døsighet, forvirring, depresjon, angst
- svimmelhet, oppmerksomhets- og hukommelsesproblemer, humørforandringer
- nedsatt hjernefunksjon på grunn av leverskade
- kribling eller nummenhet i hender og føtter
- feber, hodepine
- øyeproblemer, inkludert sløret og uklart syn (katarakt), tørre øyne, små, gule avleiringer i retina, gulfarging av det hvite i øynene
- blødning i eller rundt retina
- svimmelhet (vertigo)
- rask eller uregelmessig hjerterytme (palpitasjoner), kortpustethet
- hoste med slim, rennende nese, influensa, forkjølelsessår, sår hals og ubehag ved svelging
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert oppkast, magesmerter, fordøyelsesbesvær, forstoppelse, oppblåst mage, smaksforstyrrelser, hemorroider, magesmerte/ubehag, hovne blodårer og blødning i spiserøret
- tannpine
- leverproblemer, inkludert svulst i leveren, gulfarging av det hvite i øynene eller av huden (gulsott), leverskade på grunn av legemiddel (se '**Leverproblemer**' tidligere i avsnitt 4)
- hudproblemer, inkludert utslett, tørr hud, eksem, rødhet i huden, kløe, overdreven svetting, uvanlige utvekster på huden, hårtap
- leddsmerter, ryggsmarter, skjelettsmerter, smerter i ekstremitetene (armer, bein, hender og føtter), muskelspasmer
- irritabilitet, generell uvelhetsfølelse, hudreaksjon som rødhet eller hevelse og smerte på injeksjonsstedet, brystsmarter og ubehag, væskeansamling i kroppen eller ekstremitetene som fører til hevelse
- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier, forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon), betennelse i slimhinnene i bronkiene
- depresjon, angst, søvnproblemer, nervøsitet

Vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- økt blodsukker (glukose)
- redusert antall hvite blodceller
- redusert antall nøytrofile, en type hvite blodceller
- redusert nivå av albumin i blodet
- redusert nivå av hemoglobin
- økt bilirubin (en substans laget i leveren)
- endringer i enzymene som kontrollerer koagulering av blodet

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 100** personer:

- smertefull urinerings
- forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlengelse)
- omgangssyke (gastroenteritt), sår hals
- blemmer/sår i munnen, betennelse i magen
- forandringer i huden, inkludert endring i farge, flassing, rødhet, kløe, sår og nattsvette
- blodpropp i en vene til leveren (mulig skade på lever og/eller fordøyelsessystem)
- unormal blodlevring i små blodårer forbundet med nyresvikt
- utslett, blåmerker ved injeksjonsstedet, ubehag i brystet
- reduksjon i antall røde blodceller (anemi) forårsaket av overdreven destruksjon av røde blodceller (hemolytisk anemi)
- forvirring, agitasjon
- leversvikt

Følgende bivirkninger er blitt rapportert å være forbundet med behandling med Revolade hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi:

Hvis disse bivirkningene blir alvorlige fortell det til lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer.

- hoste
- hodepine
- smerter i nese og hals
- diaré
- kvalme
- leddsmerter (artralgi)
- smerter i armer, bein, hender og føtter
- svimmelhet
- følelse av å være veldig trøtt/sliten
- feber
- frysninger
- kløende øyne
- after (munnskold)
- blødning i tannkjøttet
- magesmerter
- muskelspasmer

Svært vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver

- unormale endringer i cellene i din beinmarg
- økte nivåer av leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer.

- angst
- depresjon
- kuldefølelse
- generell følelse av uvelhet
- øyeproblemer, inkludert synsproblemer, tåkesyn og uklar linse i øyet (katarakt), prikker eller partikler i øyet, tørre øyne, kløende øyne, gulfarging av det hvite i øyet eller av huden
- neseblødning
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert vansker med å svelge, smerter i munnen, hoven tunge, oppkast, tap av appetitt, magesmerter/ubehag, oppblåst mage, luft i magen, forstoppelse, lidelse i tarmen som påvirker tarmbevegelsene som kan gi forstoppelse, oppblåsthet, diaré og/eller symptomene nevnt over, endret farge på avføringen
- besvimelse
- hudproblemer inkludert: små røde eller lilla prikker på grunn av blødninger i huden (petekkier), utslett, kløe, elveblest, sår i huden
- ryggsmarter
- muskelsmerter
- skjelettsmerter
- svakhet (asteni)
- hevelse i bein på grunn av opphopning av væske
- unormal farge på urinen
- avbrudd i blodtilførsel til milten (infarkt i milten)
- rennende nese

Vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver

- økt mengde enzymer på grunn av muskelnedbrytning (kreatinin fosfokinase)
- opphopning av jern i kroppen (jernoverskudd)
- redusert blodsukknivå (hypoglykemi)
- økt nivå av bilirubin i blodet (et stoff som produseres av leveren)
- redusert antall hvite blodceller

Bivirkninger med ukjent frekvens

Frekvensen kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data

- misfarging av huden
- mørkere hud
- leverskade på grunn av legemiddel

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Revolade

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisteren etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revolade

Virkestoffet i Revolade er eltrombopag.

12,5 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 12,5 mg eltrombopag.

25 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag.

50 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 50 mg eltrombopag.

75 mg filmdrasjerte tabletter

Hver filmdrasjerte tablett inneholder eltrombopagolamin tilsvarende 75 mg eltrombopag.

Andre innholdsstoffer er: hypromellose, makrogol 400, magnesiumstearat, mannitol (E421), mikrokrySTALLinsk cellulose, povidon, natriumstivelseglykolat, titandioksid (E171).

Revolade 12,5 mg og 25 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også polysorbat 80 (E433).

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også rødt jernoksid (E172) og gult jernoksid (E172).

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter inneholder også rødt jernoksid (E172) og svart jernoksid (E172).

Hvordan Revolade ser ut og innholdet i pakningen

Revolade 12,5 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse, hvite, gravert med 'GS MZ1' og '12,5' på den ene siden.

Revolade 25 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse, hvite, gravert med 'GS NX3' og '25' på den ene siden.

Revolade 50 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse, brune, gravert med 'GS UFU' og '50' på den ene siden.

Revolade 75 mg filmdrasjerte tabletter er runde, bikonvekse, lyserøde, gravert med 'GS FFS' og '75' på den ene siden.

De leveres i aluminiumblistre i en kartong som inneholder 14 eller 28 filmdrasjerte tabletter og multipakker som inneholder 84 (3 pakker á 28) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis være tilgjengelige i ditt land.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC

Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Farmacéutica SA

Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Glaxo Wellcome S.A.

Avenida de Extremadura 3
09400 Aranda de Duero
Burgos
Spania

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon eltrombopag

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Revolade er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Revolade
3. Hvordan du bruker Revolade
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Revolade
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
Bruksanvisning

1. Hva Revolade er og hva det brukes mot

Revolade inneholder eltrombopag, som tilhører en gruppe legemidler som kalles trombopoietin-reseptoragonister. Det brukes for å hjelpe til med å øke antallet blodplater i blodet. Blodplater er celler som hjelper til med å redusere eller forebygge blødninger.

- Revolade brukes til å behandle en blødersykdom som kalles immun (primær) trombocytopeni (ITP) hos pasienter i alderen 1 år og eldre som allerede har tatt andre legemidler (kortikosteroider eller immunoglobuliner), som ikke har virket.

ITP skyldes lavt antall blodplater i blodet (trombocytopeni). Personer med ITP har økt risiko for blødning. Pasienter med ITP kan merke symptomer som petekkier (små punktformede flate runde røde flekker i huden), blåmerker, neseblod, blødende tannkjøtt og å ikke få stoppet en blødning hvis de kutter eller skader seg.

- Revolade kan også brukes til å behandle lavt antall blodplater (trombocytopeni) hos voksne med hepatitt C virus (HCV)-infeksjon, hvis de har hatt problemer med bivirkninger ved interferonbehandling. Mange personer med hepatitt har lavt antall blodplater, ikke bare som følge av sykdommen, men også på grunn av de antivirale legemidlene som brukes for å behandle den. Ved å ta Revolade kan det bli lettere for deg å fullføre behandlingen med et antiviralt legemiddel (peginterferon og ribavirin).
- Revolade kan også brukes til å behandle voksne pasienter som har lave blodcelletall forårsaket av alvorlig aplastisk anemi. Alvorlig aplastisk anemi er en sykdom hvor beinmargen er skadet som fører til mangel på røde blodceller (anemi), hvite blodceller (leukopeni) og blodplater (trombocytopeni).

2. Hva du må vite før du bruker Revolade

Bruk ikke Revolade

- dersom du er **allergisk** overfor eltrombopag eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 under '**Sammensetning av Revolade**').
➔ **Kontakt lege** hvis du tror dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege før du bruker Revolade:

- om du har **problemer med leveren**. Personer som har lavt blodplatetall, samt langtkommet kronisk (langvarig) leversykdom er mer utsatt for bivirkninger, inkludert livstruende leverskade og blodpropp. Hvis legen mener at fordelene med å ta Revolade veier opp for risikoen, vil du få nøye oppfølging under behandlingen.
- om du har risiko for **blodpropp** i venene eller arteriene, eller om du vet at blodpropp er vanlig i din familie.

Du kan ha **større risiko for blodpropp**:

- etterhvert som du blir eldre
- hvis du må være sengeliggende i en lengre periode
- hvis du har kreft
- hvis du bruker p-piller eller hormonerstatningsbehandling
- hvis du nylig har gjennomgått en operasjon eller hatt en fysisk skade
- hvis du er svært overvektig
- hvis du røyker
- hvis du har avansert kronisk leversykdom

➔ **Fortell legen** før du begynner behandlingen dersom noe av dette gjelder deg. Du skal ikke ta Revolade med mindre legen mener at den forventede fordelene veier opp for risikoen for blodpropp.

- om du har **katarakt** (at linsen i øyet blir tåkete).
- om du har en annen **blodsykdom**, som f.eks. myelodysplastisk syndrom (MDS). Legen vil utføre tester for å undersøke at du ikke har denne blodsykdommen før du begynner med Revolade. Hvis du har MDS og bruker Revolade kan din MDS forverres.
➔ **Fortell legen** om noe av dette gjelder deg.

Øyeundersøkelser

Legen vil anbefale at du blir sjekket for katarakt. Hvis du ikke har rutinemessige øyeundersøkelser bør legen sørge for at øynene blir undersøkt regelmessig. Det kan også være at du blir sjekket for eventuelle blødninger i og rundt retina (det lysfølsomme celledaget i den bakre delen av øyet).

Du kommer til å måtte ta regelmessige prøver

Før du begynner å ta Revolade vil legen ta blodprøver for å sjekke blodcellene, inkludert blodplater. Disse testene vil bli gjentatt jevnlig mens du tar Revolade.

Blodprøver for å undersøke leverfunksjonen

Revolade kan forårsake blodprøveresultater som kan være tegn på leverskade - en økning av noen lever enzymer, spesielt bilirubin og alanin/ aspartat transaminaser. Hvis du bruker interferonbasert behandling sammen med Revolade for å behandle lavt blodplatetall som følge av hepatitt C kan noen leverproblemer forverres.

Du vil måtte ta blodprøver for å undersøke leverfunksjonen før du begynner å ta Revolade, og jevnlig mens du tar det. Det kan hende at du må slutte å ta Revolade hvis mengden av disse leverstoffene øker for mye, eller hvis du får andre tegn på leverskade.

➔ **Les informasjonen 'Leverproblemer' i avsnitt 4 i dette pakningsvedlegget.**

Blodprøver for blodplatetall

Hvis du slutter å ta Revolade vil sannsynligvis blodplatetallet ditt bli lavt igjen i løpet av få dager. Blodplatetallet vil bli overvåket, og legen vil diskutere passende forholdsregler med deg.

En veldig høy konsentrasjon av blodplater kan øke risikoen for blodpropp. Blodpropp kan allikevel også oppstå ved normal, og til og med ved lav konsentrasjon av blodplater. Legen vil justere dosen av Revolade for å sikre at blodplatetallet ikke blir for høyt.



Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene på **blodpropp**:

- **hevelse, smerte** eller ømhet i **én fot**
- **plutselig kortpustethet**, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet eller hurtig puls
- smerter i magen, forstørret mage, blod i avføringen

Undersøkelser for å sjekke benmargen din

Hos personer som har problemer med benmargen sin, kan legemidler som Revolade forverre problemene. Tegn på endringer i benmargen kan vises som unormale resultater i blodprøvene dine. Legen kan også utføre direkte undersøkelser for å sjekke benmargen din mens du behandles med Revolade.

Undersøkelser for blødninger i fordøyelsessystemet

Hvis du bruker interferonbasert behandling sammen med Revolade vil du bli overvåket for eventuelle tegn på blødning i mage eller tarm etter at du har sluttet å ta Revolade.

Hjerteovervåking

Legen kan vurdere at det er nødvendig å overvåke hjertet ditt under behandling med Revolade og utføre elektrokardiogram-undersøkelser (EKG).

Eldre (65 år og eldre)

Det er begrenset data ved bruk av Revolade hos pasienter som er 65 år og eldre. Det skal utvises forsiktighet hvis du bruker Revolade og er 65 år eller eldre.

Barn og ungdom

Revolade er ikke anbefalt for barn under 1 år som har ITP. Det er heller ikke anbefalt for personer under 18 år med lavt blodplatetall på grunn av hepatitt C eller alvorlig aplastisk anemi.

Andre legemidler og Revolade

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette inkluderer reseptfrie legemidler og vitaminer.

Noen vanlige legemidler interagerer med Revolade – dette gjelder både reseptpliktige og reseptfrie legemidler og mineraler. Dette gjelder:

- syrenøytraliserende legemidler for å behandle **fordøyelsesbesvær, halsbrann** eller **magesår** (se også '**Når du skal ta det**' avsnitt 3)
- legemidler som kalles statiner, til å **redusere kolesterolet**
- enkelte legemidler til å behandle **HIV-infeksjon**, som f.eks. lopinavir og/eller ritonavir
- ciklosporin som brukes i forbindelse med **transplantasjoner** og **immunsykdommer**
- mineraler som jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink som kan finnes i **vitamin- og mineraltilskudd** (se også '**Når du skal ta det**' avsnitt 3)
- legemidler som metotreksat og topotekan, til å behandle **kreft**
- ➔ **Snakk med legen** hvis du tar noen av disse legemidlene. Noen av dem kan ikke tas sammen med Revolade, eller dosen kan behøve justering, eller så må du ta dem på en annen tid på dagen. Legen vil gjennomgå de medisinene du tar, og foreslå passende erstatninger om nødvendig.

Hvis du samtidig tar medisiner for å forhindre blodpropp er det en større risiko for blødninger. Legen vil diskutere dette med deg.

Hvis du tar **kortikosteroider, danazol**, og/eller **azatioprin** så kan det være at du må ta en lavere dose eller stoppe å ta dem mens du tar Revolade.

Inntak av Revolade sammen med mat og drikke

Bruk ikke Revolade sammen med mat eller drikke som inneholder melk siden kalsium i melkeproduktene påvirker absorpsjonen av legemidlet. For ytterligere informasjon, se '*Når du skal ta det*' i avsnitt 3.

Graviditet og amming

Bruk ikke Revolade hvis du er gravid med mindre legen spesifikt anbefaler det. Effekten av Revolade under graviditet er ikke kjent.

- **Fortell legen om du er gravid**, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- **Bruk pålitelig prevensjon** mens du tar Revolade, for å forebygge graviditet.
- **Hvis du blir gravid under behandlingen** med Revolade, må du fortelle det til legen.

Du må ikke amme mens du bruker Revolade. Det er ikke kjent om Revolade går over i brystmelk.

➔ **Dersom du ammer** eller planlegger å amme, må du fortelle dette til legen.

Kjøring og bruk av maskiner

Revolade kan gjøre deg svimmel eller ha andre bivirkninger som kan gjøre deg mindre oppmerksom.

➔ **Ikke kjør bil** eller bruk maskiner med mindre du er sikker på at du ikke er berørt.

3. Hvordan du bruker Revolade

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Ikke endre dosen eller planen for behandling med Revolade med mindre legen eller farmasøyten råder deg til det. Samtidig som du tar Revolade vil du bli tatt hånd om av en lege som er spesialist i behandling av din sykdom.

Hvor stor dose du skal ta

For ITP

Voksne og barn (6 til 17 år) – den vanlige startdosen for ITP er **to 25 mg doseposer** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav, kan du behøve å starte med en **dose redusert til 25 mg**.

Barn (1 til 5 år) – den vanlige startdosen for ITP er **én 25 mg dosepose** Revolade daglig.

For hepatitt C

Voksne – den vanlige startdosen for personer med hepatitt C er **én 25 mg dosepose** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav, vil du starte med **samme 25 mg dose**.

For alvorlig aplastisk anemi

Voksne – den vanlige startdosen for alvorlig aplastisk anemi er **to 25 mg doseposer** Revolade daglig. Hvis du er av øst-/sørøst-asiatisk opphav, kan du behøve å starte med en **dose redusert til 25 mg**.

Det kan ta 1 til 2 uker før Revolade begynner å virke. Legen kan anbefale at din daglige dose endres avhengig av hvordan du reagerer på Revolade.

Hvordan du skal ta en dose av legemidlet

Pulveret til mikstur, suspensjon, som må blandes før du kan ta legemidlet, kommer i doseposer. Etter avsnitt 6 i dette pakningsvedlegget er det en **Bruksanvisning** for hvordan legemidlet skal blandes og administreres. Hvis du har spørsmål eller ikke forstår bruksanvisningen, snakk med legen, sykepleier eller apotek.

VIKTIG – Ta legemidlet umiddelbart etter at du har blandet pulveret med vann. Hvis du ikke tar legemidlet innen 30 minutter etter at du har blandet det ut må du lage en ny dose. Bruk ikke den orale doseringssprøyten flere ganger. Bruk en ny oral doseringssprøyte til engangsbruk til å gjøre i stand hver dose med Revolade mikstur, suspensjon.

Når du skal ta det

Sørg for at

- **4 timer før** du tar Revolade
- og **2 timer etter** at du har tatt Revolade

inntar **du ikke** noe av følgende:

- **melkeprodukter** som ost, smør, yoghurt eller iskrem
- **melk eller milkshake**, drikker som inneholder melk, yoghurt eller fløte
- **syrenøytraliserende**, som er en type legemiddel mot **fordøyelsesbesvær og halsbrann**
- noen **mineral- og vitamintilskudd** som inneholder jern, kalsium, magnesium, aluminium, selen og sink

Hvis du gjør det, vil ikke legemidlet absorberes ordentlig inn i kroppen din.



Snakk med legen for flere råd om passende matvarer og drikker.

Dersom du tar for mye av Revolade

Kontakt lege eller apotek umiddelbart. Hvis mulig, vis dem pakningen eller dette pakningsvedlegget. Du vil bli overvåket for tegn og symptomer på bivirkninger og gitt egnet behandling umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Revolade

Ta din neste dose til vanlig tid. Ikke ta mer enn én dose med Revolade daglig.

Dersom du avbryter behandling med Revolade

Ikke slutt å ta Revolade uten å snakke med legen først. Hvis legen anbefaler deg å stoppe behandlingen, vil konsentrasjonen av blodplater sjekkes ukentlig i fire uker. Se også '**Blødning eller blåmerker etter avsluttet behandling**' i avsnitt 4.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør din lege eller farmasøyt.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Symptomer som behøver tilsyn: oppsøk lege

Personer som tar Revolade for enten ITP eller lavt blodplattetall i forbindelse med hepatitt C kan utvikle tegn på potensielt alvorlige bivirkninger. **Det er viktig å informere en lege hvis du utvikler disse symptomene.**

Økt risiko for blodpropp

Enkelte personer har større risiko for blodpropp og legemidler som Revolade kan forverre dette problemet. Plutselig blokkering av en blodåre på grunn av blodpropp er en mindre vanlig bivirkning og kan berøre opptil 1 av 100 personer.



Oppsøk medisinsk hjelp umiddelbart hvis du utvikler tegn eller symptomer på blodpropp som for eksempel:

- **hevelse, smerte, varme, rødhet** eller ømhet i **en fot**
- **plutselig kortpustethet**, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet eller hurtig puls
- smerter i magen, forstørret mage, blod i avføringen

Leverproblemer

Revolade kan forårsake endringer som vises ved blodprøver og kan være tegn på leverskade. Leverproblemer (økt antall enzymer som vises i blodprøver) er vanlig og kan berøre opptil 1 av 10 personer. Andre leverproblemer er mindre vanlig og kan berøre opptil 1 av 100 personer.

Hvis du har noen av disse tegnene på leverproblemer:

- **gulning** av huden eller det hvite i øynene (gulsott)
 - uvanlig **mørk urin**
- ➔ **fortell legen dette umiddelbart.**

Blødning eller blåmerker etter avsluttet behandling

Innen to uker etter at du slutter å ta Revolade, vil konsentrasjonen av blodplater vanligvis falle tilbake til nivået det var på før du begynte å ta Revolade. Den lave konsentrasjonen av blodplater kan øke risikoen for blødninger eller blåmerker. Legen vil sjekke blodplatetallet i minst 4 uker etter at du sluttet å ta Revolade.

➔ **Fortell legen** hvis du får noen blødninger eller blåmerker etter at du har sluttet å ta Revolade.

Enkelte personer får **blødninger i fordøyelsessystemet** etter at de har sluttet å ta peginterferon, ribavirin og Revolade. Symptomer inkluderer:

- svart, tjærelignende avføring (misfarget avføring er en mindre vanlig bivirkning som kan berøre opptil 1 av 100 personer)
 - blod i avføringen
 - oppkast av blod eller noe som likner på kaffegrut
- ➔ **Fortell legen** umiddelbart hvis du får noen av disse symptomene.

Følgende bivirkninger er blitt knyttet til behandling med Revolade hos voksne pasienter med ITP

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **flere enn 1 av 10** personer:

- forkjølelse
- kvalme
- diaré
- hoste
- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier (øvre luftveisinfeksjon)
- ryggsmarter

Svært vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver:

- økning i leverenzymer (alaninaminotransferase (ALAT))

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer:

- muskelsmerter, muskelspasmer, muskelsvakhet
- skjelettsmerter
- kraftige menstruasjonsblødninger
- sår hals og ubehag ved svelging
- øyeproblemer, inkludert unormal synstest, tørre øyne, øyesmerte og uklart syn
- oppkast
- influensa
- forkjølelsessår
- pneumoni
- irritasjon og betennelse (hevelse) i bihuler
- betennelse (hevelse) og infeksjon i mandlene
- infeksjon i lungene, bihulene, nesen og halsen
- betennelse i tannkjøttet
- appetittmangel
- følelse av prikking eller nummenhet, ofte kalt “pins and needles”
- nedsatt følsomhet i huden
- følelse av døsighet
- øresmerter
- smerter, hevelse og ømhet i et av beina (vanligvis en av leggene) med varm hud i området som er påvirket (tegn på en blodpropp i en dyp vene)
- lokal hevelse fylt med blod fra en ødelagt blodåre (hematom)
- hetetokter
- munnproblemer, inkludert tørr eller sår munn, sensitiv tunge, blødende gommer, munnsår
- rennende nese
- tannverk
- magesmerter
- unormal leverfunksjon
- endringer i huden, inkludert overdreven svetting, kløende klumpete utslett, røde flekker, endret utseende på huden
- hårtap
- skummende eller boblelignende urin (tegn på protein i urinen)
- høy temperatur, føler seg varm
- brystmerter
- svakhetsfølelse
- søvnproblemer, depresjon
- migrene
- redusert syn
- svimmelhet (vertigo)
- tarmgass, oppblåst mage

Vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver:

- redusert antall røde blodceller (anemi)
- redusert antall blodplater (trombocytopeni)
- redusert antall hvite blodceller
- reduksjon i hemoglobinnivå
- økning i antall eosinofile granulocytter
- økning i antall hvite blodceller (leukocytose)
- økt nivå av urinsyre
- redusert nivå av kalium
- økt nivå av kreatinin
- økt nivå av alkalisk fosfatase
- økning i leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))
- økning i bilirubin i blod (en substans laget i leveren)
- økning i nivå av enkelte proteiner

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 100** personer:

- allergisk reaksjon
- avbrudd i blodforsyningen til deler av hjertet
- plutselig kortpustethet, særlig når det oppstår sammen med en skarp smerte i brystet og/eller hurtig pust som kan være tegn på en blodpropp i lungene (se '**Økt risiko for blodpropp**' tidligere i avsnitt 4)
- funksjonstap i deler av lungene på grunn av blokkering i lungearterien
- mulig smerte, hevelse og/eller rødhet rundt en vene, noe som kan være tegn på blodpropp i en vene
- gulfarging av huden og/eller magesmerter, noe som kan være tegn på blokkering av gallegangen, skade på leveren, leverskade på grunn av betennelse (se '**Leverproblemer**' tidligere i avsnitt 4)
- leverskade forårsaket av legemidler
- hurtige hjerteslag, rask eller uregelmessig hjerterytme, blåaktig farge på huden, forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlengelse), noe som kan være tegn på lidelse forbundet med hjertet og blodårene
- blodpropp
- rødming
- smertefulle hevelser i leddene på grunn av urinsyre (gikt)
- mangel på interesse, humørforandringer, gråt som er vanskelig å stoppe eller som oppstår uventet
- problemer med balansen, tale og nervefunksjon, skjelving
- smertefull eller unormal følelse i huden
- lammelse på den ene siden av kroppen
- migræne med aura
- nerveskade
- utvidelse eller hevelse av blodårer som fører til hodepine
- øyeproblemer, inkludert økt tåreproduksjon, slørete og uklart syn (katarakt), blødning i eller rundt retina (den bakre delen av øyet), tørre øyne
- problemer med nesen, halsen og bihulene, pusteproblemer under søvnproblemer
- blemmer/sår i munn og hals
- tap av appetitt
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert hyppig avføring, matforgiftning, blod i avføring, blodig oppkast
- endetarmsblødning, endring av farge på avføring, oppblåst mage, forstoppelse
- munnproblemer, inkludert tørr eller sår munn, smerte i tunga, blødende tannkjøtt, ubehag i munnen
- solbrenthet
- varmekfølelse, angstfølelse

- rødhet eller hevelse rundt et sår
- blødning rundt et kateter (hvis tilstede) som går gjennom huden
- følelse av et fremmedlegeme
- nyreproblemer, inkludert inflammasjon av nyren, overdreven urinering om natten, nyresvikt, urinveisinfeksjon, hvite blodceller i urinen
- kaldsvette
- generell følelse av uvelhet
- hudinfeksjon
- hudforandringer, inkludert misfarging av huden, flassing, rødhet, kløe, overdreven svetting
- muskelsvakhet
- kreft i endetarm og tykktarm

Mindre vanlige bivirkninger som kan ses i laboratorieprøver:

- endret form på røde blodceller
- tilstedeværelse av hvite blodceller under utvikling, noe som kan være tegn på visse lidelser
- økt antall blodplater
- redusert nivå av kalsium
- redusert antall røde blodceller (anaemi) forårsaket av overdreven ødeleggelse av røde blodceller (hemolytisk anemi)
- økt antall myelocytter
- økt antall umodne nøytrofile granulocytter
- økt nivå av urea i blod
- økt nivå av proteiner i urinen
- økt nivå av albumin i blod
- økt nivå av totalt protein
- redusert nivå av albumin i blod
- økt pH av urin
- økt hemoglobinnivå

Følgende bivirkninger er blitt knyttet til behandling med Revolade hos barn (i alderen 1 til 17 år) med ITP:

Hvis disse bivirkningene blir alvorlige fortell det til lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **flere enn 1 av 10** barn:

- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier, forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon)
- diaré
- magesmerter
- hoste
- feber
- føle seg syk (kvalm)

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** barn:

- søvnvansker (insomni)
- tannverk
- smerter i nese og svelg
- kløende, rennende eller tett nese
- sår hals, rennende nese, tett nese og nysing
- munnproblemer, inkludert munntørrehet, sår munn, sensitiv tunge, blødende tannkjøtt, munnsår

Følgende bivirkninger har vært rapportert å være forbundet med behandling med Revolade i kombinasjon med peginterferon og ribavirin hos pasienter med hepatitt C:

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **mer enn 1 av 10** personer:

- hodepine
- tap av appetitt
- hoste
- kvalme, diaré
- muskelsmerter, muskelsvakhet
- kløe
- trøtthetsfølelse
- feber
- uvanlig hårtap
- føle seg svak
- influensalignende sykdom
- hevelse i hender og føtter
- frysninger

Svært vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- redusert antall røde blodceller (anemi)

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer:

- urinveisinfeksjon
- betennelse i nesens hulrom, halsen og munnen, influensalignende symptomer, munntørrehet, sår eller betent munn, tannpine
- vekttap
- søvnforstyrrelser, unormal døsighet, forvirring, depresjon, angst
- svimmelhet, oppmerksomhets- og hukommelsesproblemer, humørforandringer
- nedsatt hjernefunksjon på grunn av leverskade
- kribling eller nummenhet i hender og føtter
- feber, hodepine
- øyeproblemer, inkludert sløret og uklart syn (katarakt), tørre øyne, små, gule avleiringer i retina, gulfarging av det hvite i øynene
- blødning i eller rundt retina
- svimmelhet (vertigo)
- rask eller uregelmessig hjerterytme (palpitasjoner), kortpustethet
- hoste med slim, rennende nese, influensa, forkjølelsessår, sår hals og ubehag ved svelging
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert oppkast, magesmerter, fordøyelsesbesvær, forstoppelse, oppblåst mage, smaksforstyrrelser, hemorroider, magesmerte/ubehag, hovne blodårer og blødning i spiserøret
- tannpine
- leverproblemer, inkludert svulst i leveren, gulfarging av det hvite i øynene eller av huden (gulsott), leverskade på grunn av legemiddel (se '**Leverproblemer**' tidligere i avsnitt 4)
- hudproblemer, inkludert utslett, tørr hud, eksem, rødhet i huden, kløe, overdreven svetting, uvanlige utvekster på huden, hårtap
- leddsmerter, ryggsmarter, skjelettsmerter, smerter i ekstremitetene (armer, bein, hender og føtter), muskelspasmer
- irritabilitet, generell uvelhetsfølelse, hudreaksjon som rødhet eller hevelse og smerte på injeksjonsstedet, brystsmarter og ubehag, væskeansamling i kroppen eller ekstremitetene som fører til hevelse
- infeksjon i nese, bihuler, hals og øvre luftveier, forkjølelse (øvre luftveisinfeksjon), betennelse i slimhinnene i bronkiene
- depresjon, angst, søvnproblemer, nervøsitet

Vanlige bivirkninger som kan ses på blodprøver:

- økt blodsukker (glukose)
- redusert antall hvite blodceller
- redusert antall nøytrofile, en type hvite blodceller
- redusert nivå av albumin i blod
- redusert nivå av hemoglobin
- økt bilirubin (en substans laget i leveren)
- endringer i enzymene som kontrollerer koagulering av blodet

Mindre vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 100** personer:

- smertefull urinering
- forstyrrelser i hjerterytmen (QT-forlengelse)
- omgangssyke (gastroenteritt), sår hals
- blemmer/sår i munnen, betennelse i magen
- forandringer i huden, inkludert endring i farge, flassing, rødhet, kløe, sår og nattsvette
- blodpropp i en vene til leveren (mulig skade på lever og/eller fordøyelsessystem)
- unormal blodlevring i små blodårer forbundet med nyresvikt
- utslett, blåmerker ved injeksjonsstedet, ubehag i brystet
- reduksjon i antall røde blodceller (anemi) forårsaket av overdreven destruksjon av røde blodceller (hemolytisk anemi)
- forvirring, agitasjon
- leversvikt

Følgende bivirkninger er blitt rapportert å være forbundet med behandling med Revolade hos pasienter med alvorlig aplastisk anemi:

Hvis disse bivirkningene blir alvorlige fortell det til lege, apotek eller sykepleier.

Svært vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer.

- hoste
- hodepine
- smerter i nese og hals
- diaré
- kvalme
- leddsmerter (artralgi)
- smerter i armer, bein, hender og føtter
- svimmelhet
- følelse av å være veldig trøtt/sliten
- feber
- frysninger
- kløende øyne
- after (munnskold)
- blødning i tannkjøttet
- magesmerter
- muskelspasmer

Svært vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver

- unormale endringer i cellene i din beinmarg
- økte nivåer av leverenzymmer (aspartataminotransferase (ASAT))

Vanlige bivirkninger

Disse kan berøre **opptil 1 av 10** personer.

- angst
- depresjon
- kuldefølelse
- generell følelse av uvelhet
- øyeproblemer, inkludert synsproblemer, tåkesyn og uklar linse i øyet (katarakt), prikker eller partikler i øyet, tørre øyne, kløende øyne, gulfarging av det hvite i øyet eller av huden
- neseblødning
- problemer i fordøyelsessystemet, inkludert vansker med å svelge, smerter i munnen, hoven tunge, oppkast, tap av appetitt, magesmerter/ubehag, oppblåst mage, luft i magen, forstoppelse, lidelse i tarmen som påvirker tarmbevegelsene som kan gi forstoppelse, oppblåsthet, diaré og/eller symptomene nevnt over, endret farge på avføringen
- besvimelse
- hudproblemer inkludert: små røde eller lilla prikker på grunn av blødninger i huden (petekkier), utslett, kløe, elveblest, sår i huden
- ryggsmarter
- muskelsmerter
- skjelettsmerter
- svakhet (asteni)
- hevelse i bein på grunn av opphopning av væske
- unormal farge på urinen
- avbrudd i blodtilførsel til milten (infarkt i milten)
- rennende nese

Vanlige bivirkninger som kan ses i blodprøver

- økt mengde enzymer på grunn av muskelnedbrytning (kreatinin fosfokinase)
- opphopning av jern i kroppen (jernoverskudd)
- redusert blodsukknivå (hypoglykemi)
- økt nivå av bilirubin i blodet (et stoff som produseres av leveren)
- redusert antall hvite blodceller

Bivirkninger med ukjent frekvens

Frekvensen kan ikke beregnes ut i fra tilgjengelige data

- misfarging av huden
- mørkere hud
- leverskade på grunn av legemiddel

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Revolade

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og doseposen etter EXP.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Ikke åpne doseposene før de skal brukes. Revolade mikstur, suspensjon bør administreres umiddelbart etter at den er blandet ferdig, men kan lagres i inntil 30 minutter ved romtemperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Revolade

25 mg pulver til mikstur, suspensjon

Virkestoffet i Revolade er eltrombopag. Hver dosepose inneholder pulver til å blande ut som gir 32 mg eltrombopagolamin tilsvarende 25 mg eltrombopag som fri syre.

Andre innholdsstoffer er: mannitol, sukralose og xantangummi.

Hvordan Revolade ser ut og innholdet i pakningen

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon er tilgjengelig i sett som inneholder 30 doseposer; hver dosepose inneholder et rødbrunt til gult pulver. Hver pakning inneholder 30 doseposer, én 40 ml blandeflaske til gjenbruk med lokk og hette, og 30 orale doseringssprøyter til engangsbruk.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Slovenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Slovenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

BRUKSANVISNING

Revolade 25 mg pulver til mikstur, suspensjon

(eltrombopag)

Les og følg disse instruksjonene for hvordan du skal tilberede en dose Revolade og gi det til pasienten. Hvis du har spørsmål, eller hvis du skader eller mister noen av delene som inngår i settet ditt, kontakt legen, sykepleier eller apotek

Før du begynner

Les denne informasjonen først

- Revolade pulver må kun blandes med vann som holder romtemperatur.

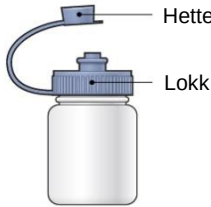
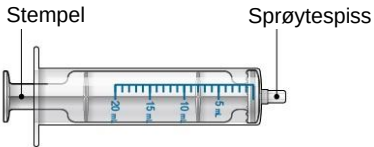


Gi legemidlet til pasienten umiddelbart etter at du har blandet pulveret med vann. Hvis du ikke tar/bruker legemidlet **innen 30 minutter** etter tilberedning, må du tilberede en ny dose. Kast ubrukt mikstur i husholdningsavfallet; **ikke hell det ned i avløpet**.

- Unngå kontakt mellom legemidlet og huden din. Hvis dette skjer, vask berørt område umiddelbart med såpe og vann. Kontakt legen hvis du får en hudreaksjon eller hvis du har noen spørsmål.
- Hvis du søler pulver eller væske, tørk det opp med en fuktig klut (se trinn 14 i bruksanvisningen).
- **Pass på at** barn ikke leker med flasken, hetten, lokket eller sprøytene — det er fare for kvelning hvis barn putter dette i munnen.

Hva du behøver

Hvert sett med Revolade pulver til mikstur, suspensjon inneholder:

30 doseposer med pulver	
1 blande flaske til gjenbruk med lokk og hette (merk — blande flasken kan misfarges)	
30 orale doseringssprøyter til engangsbruk	

For å tilberede og gi en dose Revolade trenger du:

- Riktig antall doseposer som legen har foreskrevet (inkludert i settet)
- 1 blande flaske til gjenbruk med lokk og hette (inkludert i settet)
- 1 oral doseringssprøyte til engangsbruk (inkludert i settet)
- 1 rent glass eller kopp med vann (ikke inkludert)
- saks til å klippe doseposen (ikke inkludert)

Sørg for at flasken, hetten og lokket er tørre før du bruker dem.

For å klargjøre dosen

1. Sørg for at lokket ikke er på blande flasken.

2. Fyll sprøyten med 20 ml vann fra glasset eller koppen. Bruk en ny oral doseringssprøyte til engangsbruk til å gjøre i stand hver dose med Revolade mikstur, suspensjon.

- Start med stempelet skjøvet helt inn i sprøyten.
- Sett sprøytespissen helt ned i vannet.
- Trekk stempelet tilbake til 20 ml merket på sprøyten.



3. Tøm vannet over i den tomme blande flasken

- Skyv stempelet sakte helt inn i sprøyten.



4. Ta kun ut antall foreskrevne doseposer for én dose fra settet.

- 25 mg dose — 1 dosepose
- 50 mg dose — 2 doseposer
- 75 mg dose — 3 doseposer

5. Tilsett pulveret fra antall foreskrevne doseposer til flasken.

- Bank på toppen av hver dosepose for å sørge for at innholdet faller til bunns
- Klipp toppen av hver dosepose med saks
- Hell alt innholdet fra hver dosepose i blande flasken
- Sørg for å ikke helle pulveret på utsiden av blande flasken.



6. Skru lokket på blande flasken. Pass på at hetten er satt ordentlig på lokket, slik at det er tett.

7. Rist blande flasken forsiktig og langsomt frem og tilbake i minst 20 sekunder for å blande vannet med pulveret.

- **Ikke rist flasken hardt** — det kan få legemidlet til å skumme.



For å gi en dose til en pasient

8. Sørg for at stempelet er presset helt inn i sprøyten.

- **Dra hetten av** lokket på blande flasken
- **Sett sprøytespissen** i åpningen på lokket på flasken.

9. Fyll sprøyten med legemidlet.

- Vend blande flasken opp ned sammen med sprøyten.
- Trekk stempelet tilbake til alt legemidlet er inne i sprøyten.
- Legemidlet er en mørkbrun væske.
- Fjern sprøyten fra flasken.



10. Gi legemidlet til pasienten. Gjør dette med en gang etter at du har blandet dosen. • Plasser sprøytespissen på innsiden av pasientens kinn. • Press stempelet sakte helt ned slik at legemidlet går inn i pasientens munn. • Pass på at pasienten får tid til å svelge.	
VIKTIG: Du har nå gitt pasienten nesten hele dosen med legemidlet. Men det vil fremdeles være noe igjen i flasken, selv om du kanskje ikke kan se det. Derfor må du nå fullføre trinn 11 til 13 for å forsikre deg om at pasienten får hele dosen.	
11. Fyll sprøyten på nytt, denne gangen med 10 ml vann. • Start med stempelet presset helt inn i sprøyten. • Sett sprøytespissen helt ned i vannet • Trekk stempelet tilbake til 10 ml merket på sprøyten.	
12. Tøm vannet over i blandeflasken. • Sett sprøytespissen i åpningen i lokket på blandeflasken. • Press forsiktig stempelet helt inn i sprøyten. • Dytt hetten godt tilbake på lokket til blandeflasken.	
13. Gjenta trinn 7 til 10 – rist flasken forsiktig for å blande resten av legemidlet, gi pasienten deretter resten av væsken.	
For å rengjøre	
14. Hvis du har sølt pulver eller ferdigblandet legemiddel, tørk det opp med en fuktig engangsklut. Du kan bruke engangshansker slik at huden din ikke blir farget. • Kast kluten og hanskene som ble brukt til rengjøringen sammen med husholdningsavfallet.	
15. Rengjør blandingsutstyret. • Kast den brukte orale doseringssprøyten. Bruk en ny oral doseringssprøyte til å gjøre i stand hver dose med Revolade mikstur, suspensjon. • Skyll blandeflasken og lokket under rennende vann. (Blandeflasken kan bli misfarget av legemidlet. Dette er normalt.) • La alt utstyret lufttørke. • Vask hendene dine med såpe og vann.	
Kast flasken etter at du har brukt alle 30 doseposene i settet. Start alltid med et helt nytt sett for hver 30. dosepose.	

Oppbevar Revolade pulver til mikstur, suspensjon, inkludert doseringssettet, og alt legemiddel utilgjengelig for barn.