

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid
Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopagile (*eltrombopagum*).

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile (*eltrombopagum*).

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopagile (*eltrombopagum*).

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile (*eltrombopagum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett (diameeter ligikaudu 7,9 mm), mille ühele küljele on pressitud „GS MZ1“ ja „12.5“.

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Valge, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett (diameeter ligikaudu 10,3 mm), mille ühele küljele on pressitud „GS NX3“ ja „25“.

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Pruun, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett (diameeter ligikaudu 10,3 mm), mille ühele küljele on pressitud „GS UFU“ ja „50“.

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Roosa, ümmargune, kaksikkumer, õhukese polümeerikattega tablett (diameeter ligikaudu 10,3 mm), mille ühele küljele on pressitud „GS FFS“ ja „75“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Revolade on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenia raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Revolade on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenia raviks 1-aastastele ja vanematele lapspatsientidele, kellel on haiguse diagnoosimisest möödunud vähemalt 6 kuud ja kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Revolade on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viirusinfektsiooniga täiskasvanud patsientidele trombotsütopeenia raviks, kus trombotsütopeenia tase on interferoonil-põhineva optimaalse ravi alustamise või selle säilitamist piirav peamine takistav tegur (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Revolade on näidustatud omandatud raske aplastilise aneemiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei ole allunud eelnevalt immunosupressiivsele ravile või kes on saanud varasemalt intensiivset ravi ning kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi eltrombopaagiga peab alustama ja toimuma hematoloogiliste haiguste ja kroonilise C-hepatiidi ja selle komplikatsioonide ravikogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Eltrombopaagi annustamine on individuaalne sõltuvalt patsiendi trombotsüütide arvust. Eltrombopaag-ravi eesmärk ei ole trombotsüütide arvu normaliseerimine.

Suukaudse lahuse pulbri korral võib eltrombopaagi plasmakontsentratsioon olla suurem kui tablettide kasutamisel (vt lõik 5.2). Ravimvormi muutmisel tablettidelt suukaudsele suspensioonile ja vastupidi, tuleb 2 nädala jooksul igapäevaselt jälgida trombotsüütide arvu.

Immuunne (primaarne) trombotsütopeenia

Trombotsüütide arvu hoidmiseks tasemel $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ tuleb kasutada eltrombopaagi väikseimat annust. Annuse korrigeerimisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest. Eltrombopaagi ei tohi kasutada trombotsüütide arvu normaliseerimiseks. Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1...2 nädalat pärast ravi algust eltrombopaagiga ning langenud 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 kuni 17 aastat

Eltrombopaagi soovitatav algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel tuleb ravi alustada eltrombopaagi väiksema annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 1 kuni 5 aastat

Eltrombopaagi soovitatav algannus on 25 mg üks kord ööpäevas.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Pärast eltrombopaagiga ravi alustamist tuleb annust korrigeerida, et saavutada ja säilitada trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\mu\text{l}$, mis on vajalik verejooksuriski vähendamiseks. Mitte ületada annust 75 mg ööpäevas.

Kogu ravi kestel eltrombopaagiga tuleb regulaarselt teha kliinilis-hematoloogilised analüüsid ja maksafunktsiooni testid ning muuta eltrombopaagi annustamisskeemi trombotsüütide arvu põhjal, nagu on toodud tabelis 1. Ravi ajal eltrombopaagiga tuleb kord nädalas kontrollida täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja teha perifeerse vere äigepreparaat, kuni on saavutatud stabiilne trombotsüütide arv ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ vähemalt 4 nädalat). Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere äigepreparaati hinnata kord kuus.

Tabel 1 Eltrombopaagi annuse kohandamine primaarse immuunse trombotütopeeniaga (*primary immune thrombocytopenia*, ITP) patsientidel

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
$< 50\,000/\mu\text{l}$ pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 75 mg ööpäevas*.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ kuni $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Kasutada eltrombopaagi ja/või samaaegselt kasutatava ITP ravi väikseimat trombotsüütide arvu säilitamiseks vajalikku annust, mis hoiab ära või vähendab verejooksu teket.
$> 150\,000/\mu\text{l}$ kuni $\leq 250\,000/\mu\text{l}$	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevate annuse kohandamiste toimet [♦] .
$> 250\,000/\mu\text{l}$	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korrani nädalas. Kui trombotsüütide arv on $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra.

* Patsientide korral, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti, suurendada annust 25 mg-ni üks kord ööpäevas.

♦ Patsientide korral, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annust 12,5 mg üks kord ööpäevas või teise võimalusena annust 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti.

Eltrombopaagi võib manustada lisaks teistele ITP ravimitele. Meditsiinilise vajaduse korral tuleb muuta samaaegselt kasutatavate ITP ravimite annustamisskeemi, et vältida ravi ajal eltrombopaagiga trombotsüütide arvu ülemäärast tõusu.

Oodata tuleb vähemalt 2 nädalat, et hinnata annuse kohandamise mõju patsiendi trombotsüütide vastusele, enne kui kaaluda uut annuse kohandamist.

Tavapäraseks eltrombopaagi annuse kohandamiseks vähendatakse või suurendatakse ravimi annust 25 mg võrra üks kord ööpäevas.

Ravi lõpetamine

Ravi eltrombopaagiga tuleb lõpetada, kui trombotsüütide arv ei ole pärast 4-nädalast ravi eltrombopaagi annusega 75 mg üks kord ööpäevas suurenenud tasemeni, millest piisab kliiniliselt olulise verejooksu vältimiseks.

Patsiente tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata ning ravi jätkamise otsuse teeb individuaalselt raviarst. Patsiente, kellel ei ole põrn eemaldatud, tuleb sealhulgas suhteliselt hinnata võrreldes splenektomiaga. Pärast ravi lõpetamist on võimalik trombotsütopeenia taasteke (vt lõik 4.4).

Kroonilise C-hepatiidiga (HCV) seotud trombotsütopeenia

Kui eltrombopaagi antakse koos viirusevastaste ravimitega, tuleb ravimite väljakirjutamiseks tutvuda kõikide vastavate kaasvalt manustatavate ravimite täielike ravimi omaduste kokkuvõtete vastavate ohutuslaste lõikude või kõrvaltoimega.

Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1 nädala jooksul peale eltrombopaag-ravi alustamist. Eltrombopaag-ravi eesmärk on saavutada antiviraalse ravi alustamiseks vajalik trombotsüütide minimaalne arv, mis oleks kooskõlas kliiniliste ravijuhistega. Antiviraalse ravi ajal on eesmärk hoida trombotsüütide arv tasemel, millega hoitakse ära hemorraagiliste komplikatsioonide risk (50 000...75 000/ μ l). Vältida tuleb trombotsüütide arvu >75 000/ μ l. Eesmärgi saavutamiseks tuleb kasutada eltrombopaagi väikseimat annust. Annuse korrigeerimisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest.

Ravi alustamise skeem

Ravi tuleb alustada eltrombopaagi 25 mg annusega üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga HCV patsientidel või kerge maksafunktsiooni häire korral ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Jälgimine ja annuse kohandamine

Et saavutada antiviraalse ravi alustamiseks eesmärgiks seatud trombotsüütide arv, tuleb eltrombopaagi annust vajadusel korrigeerida 25 mg kaupa iga 2 nädala järel. Enne antiviraalse ravi alustamist tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu. Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv väheneda, seetõttu tuleb eltrombopaagi annuse kohest korrigeerimist vältida (vt tabel 2).

Antiviraalse ravi ajal tuleb vajadusel eltrombopaagi annust korrigeerida, et vältida trombotsüütide vähenenud arvu tõttu peginterferooni annuse vähendamist, mis võib tekitada patsiendil verejooksu ohtu (vt tabel 2). Antiviraalse ravi ajal tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu kuni saavutatakse stabiilne trombotsüütide arv, normaalne on see vahemikus 50 000...75 000/ μ l. Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere äigepreparaati hinnata kord kuus. Kui trombotsüütide arv ületab vajaliku väärtuse võib kaaluda igapäevase annuse vähendamist 25 mg kaupa. Toime ja annuse edasise vähendamise hindamiseks on soovitatav oodata 2 nädalat.

Mitte ületada eltrombopaagi annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 2 Eltrombopaagi annuse kohandamine HCV patsientidel antiviraalse ravi ajal

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
50 000/ μ l pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas.
\geq 50 000/ μ l kuni \leq 100 000/ μ l	Kasutada eltrombopaagi väikseimat annust, et vältida peginterferooni annuse vähendamist.
>100 000/ μ l kuni \leq 150 000/ μ l	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevat annuste kohandamiste toimet*.
>150 000/ μ l	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korrani nädalas. Kui trombotsüütide arv on \leq 100 000/ μ l, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra*.

* Eltrombopaagi 25 mg üks kord ööpäevas võtvaatele tuleb kaaluda ravi uuesti alustamisel annustamist 25 mg ülepäeviti.

♦ Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv langeda, seega tuleb eltrombopaagi annuse kohesest vähendamisest hoiduda.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 2-nädalast eltrombopaaig-ravi annusega 100 mg ei ole trombotsüütide arv tõusnud antiviraalse ravi alustamiseks vajaliku tasemeni, tuleb eltrombopaaig-ravi lõpetada.

Antiviraalse ravi alustamisel tuleb eltrombopaaig-ravi lõpetada kui teistsugune otsus ei ole õigustatud. Ravi lõpetamise vajaduse tingivad ka trombotsüütide arvu liigne ravivastus ja või olulised muutused maksanäitajates.

Raske aplastiline aneemia

Ravi alustamise skeem

Ravi tuleb alustada eltrombopaaigi 50 mg annusega üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel või kerge maksafunktsiooni häire korral tuleb alustada eltrombopaaigi vähendatud annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Ravi ei tohi alustada patsiendil, kellel esineb 7. kromosoomi tsütogeneetiline kahjustus.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Hematoloogilise ravivastuse saamiseks tuleb annust tiitrida tavaliselt kuni 150 mg-ni ning selleks võib eltrombopaaig-ravi alustamisest kuluda kuni 16 nädalat (vt lõik 5.1). Eltrombopaaigi annust tuleb kohandada 50 mg kaupa iga kahe nädala tagant kuni saavutatakse trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Patsientidel, kes võtavad 25 mg üks kord ööpäevas, tuleb ööpäevast annust eelnevalt suurendada 50 mg-ni ning seejärel alustada annuse suurendamist 50 mg kaupa. Mitte ületada annust 150 mg ööpäevas. Kogu eltrombopaaig-ravi ajal tuleb jälgida kliinilisi verenäitajaid ning maksafunktsiooni analüüse ning lähtudes trombotsüütide arvust kohandada eltrombopaaigi annustamisskeemi vastavalt tabelile 3.

Tabel 3 Eltrombopaaigi annuse kohandamine raske aplastilise aneemiaga patsientidel

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
<50 000/ μl pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 50 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 150 mg ööpäevas. Patsientidel, kes võtavad 25 mg üks kord ööpäevas, tuleb ööpäevast annust eelnevalt suurendada 50 mg-ni ning seejärel alustada annuse suurendamist 50 mg kaupa.
$\geq 50\,000/\mu\text{l}$ kuni $\leq 150\,000/\mu\text{l}$	Kasutada eltrombopaaigi väikseimat annust, et säilitada trombotsüütide arvu.
>150 000/ μl kuni $\leq 550\,000/\mu\text{l}$	Vähendada ööpäevast annust 50 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevat annuste kohandamiste toimet.
>250 000/ μl	Katkestada eltrombopaaigi kasutamine vähemalt üheks nädalaks. Kui trombotsüütide arv on $\leq 100\,000/\mu\text{l}$, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 50 mg võrra.

Annuse vähendamine ravivastuse korral kolmele näitajale (leukotsüüdid, erütrotsüüdid ja trombotsüüdid).

Patsiendid, kellel tekib ravivastus kolmele näitajale, sealhulgas sõltumatus vereülekannetest, mis kestab vähemalt 8 nädalat, võib eltrombopaaigi annust vähendada 50% võrra.

Kui vähendatud annuse korral jääb verepilt 8 nädala jooksul stabiilseks, tuleb eltrombopaaig-ravi katkestada ning jälgida vererakkude arvu. Kui trombotsüütide arv langeb $< 30\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiin $< 9\text{ g/dl}$ või neutrofiilide koguarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, võib eltrombopaaig-ravi uuesti alustada viimata kasutatud efektiivse annusega.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 16-nädalast eltrombopaa-ravi ei ole hematoloogilist ravivastust tekkinud, tuleb ravi lõpetada. Kui täheldatakse uusi tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid, tuleb hinnata, kas eltrombopaa-ravi jätkamine on asjakohane (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Ülemäärase trombotsüütide ravivastuse (näidatud tabelis 3) või maksafunktsiooni näitajate oluliste kõrvalekallete korral võib olla vajalik eltrombopaa-ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb eltrombopaa-gi kasutada ettevaatlikult ja hoolika jälgimise tingimustes, näiteks määrates seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüse (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Eltrombopaa-gi ei soovitata kasutada maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) ITP patsientidel, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõik 4.4).

Kui maksakahjustusega ITP patsientidel peetakse eltrombopaa-gi kasutamist vajalikuks, peab algannus olema 25 mg üks kord ööpäevas. Pärast eltrombopaa-giga ravi alustamist maksakahjustusega patsientidel, tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 3-nädalase intervalli möödumist.

Kroonilise HCVga trombotsütopeenilistel ja kerge maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor ≤ 6) patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kroonilise HCVga ja raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kellel on maksakahjustus, tuleb eltrombopaa-gi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Pärast eltrombopaa-gi alustamist maksafunktsioonihäirega patsientidel, tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 2-nädalase intervalli möödumist.

Antiviraalset ravi saavatel trombotsütopeenilistel HCV patsientidel on suurenenud risk kõrvalnähtude tekkeks, sh maksa dekompensatsioon ja trombemboolilised tüsistused (*thromboembolic events*, TEE) ning invasiivse protseduuri ettevalmistamiseks eltrombopaa-giga ravitud trombotsütopeenilistel patsientidel, kellel on kaugelearenenud krooniline maksahaigus, on suurem risk trombemboolia juhtude tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Eakad

Eltrombopaa-gi kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel ITP patsientidel on andmeid vähe ning üle 86-aastaste ITP patsientidega puuduvad kliinilised kogemused. Eltrombopaa-gi kliinilistes uuringutes ei täheldatud üldiselt ravimi ohutuse kliiniliselt olulisi erinevusi vähemalt 65-aastaste ja nooremate patsientide vahel. Muu kliiniline kogemus ei ole näidanud ravivastuse erinevusi vanemate ja nooremate patsientide vahel, samas ei saa välistada mõnede vanemate inimeste suuremat tundlikkust (vt lõik 5.2).

Üle 75-aastastel HCV-ga ja raske aplastilise aneemiaga patsientidel on eltrombopaa-gi kasutamise kohta piiratud andmed. Nende patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ida- ja Kagu-Aasia patsiendid

Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel, sealhulgas ka maksakahjustusega patsiendid, tuleb eltrombopaa-giga ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Jätkuvalt tuleb kontrollida trombotsüütide arvu ja järgida edasise annuse muutmise standardkriteeriume.

Lapsed

Revoladet ei ole soovitatav kasutada ITP-ga lastel vanuses alla 1 aasta, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eltrombopaa-gi ohutus ja efektiivsus kroonilise HCV-ga seotud trombotsütopeeniaga või raske aplastilise aneemiaga lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Tablette tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast antatsiide, piimatooteid (või teisi kaltsiumisisaldusega toiduaineid) või polüvalentseid katioone (nt raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink) sisaldavaid mineraalainete preparaate (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus eltrombopaagi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eltrombopaagi kombinatsioonis interferooniga põhinevat ravi saavatel kaugelarenenud kroonilise maksahaigusega trombotsütopeenilistel HCV patsientidel (defineeritud madal albumiini tase ≤ 35 g/l või lõppjärgus maksahaiguse mudeli (MELD, *Model for End Stage Liver Disease*) skoor ≥ 10) on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, sh potentsiaalselt letaalne maksa dekompensatsioon ja trombemboolia. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiin oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravis saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse [SVR]) võrreldes platseeboga mõõdukas. Nendel patsientidel tohib eltrombopaag-ravi alustada ainult arst, kellel on kaugelarenenud HCV ravis kogemus ning ainult juhul, kui trombotsütopeenia riskid või antiviraalse ravi mitterakendamine nõuavad sekkumist. Kui ravi on kliiniliselt näidustatud, on vajalik nende patsientide hoolikas jälgimine.

Kombinatsioon otseselt toimivate antiviraalsete ravimitega

Kroonilise C-hepatiit infektsiooni raviks näidustatud otseselt toimivate antiviraalsete ravimitega kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustuse risk

Eltrombopaagi manustamine võib põhjustada maksafunktsiooni häireid ja tõsist hepatotoksilisust, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.8).

Alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini sisaldust seerumis tuleb mõõta enne eltrombopaagiga ravi alustamist, iga 2 nädala järel annuse kohandamise faasis ning kord kuus pärast stabiilse annuse saavutamist. Eltrombopaag inhibeerib UGT1A1 ja OATP1B1, mis võib viia indirektselt hüperbilirubineemiani. Bilirubiini sisalduse tõusu korral tuleb määrata bilirubiini fraktsioonid. Kõrvalekallete ilmumisel maksafunktsiooni testides tuleb teste korrata 3...5 päeva jooksul. Kui kõrvalekalded leiavad kinnitust, tuleb maksafunktsiooni jälgida kuni kõrvalekallete taandumise, stabiliseerumise või algväärtuste saavutamiseni. Eltrombopaag-ravi tuleb lõpetada, kui ALAT aktiivsus suureneb (≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri normaalse maksafunktsiooniga patsientidel, või ≥ 3 korda üle algväärtuse või > 5 korda üle normivahemiku ülempiiri patsientidel, kellel on transaminaaside väärtused ravieelselt tõusnud, sõltuvalt sellest, kumb väärtus väiksem on) ning on:

- progresseeruv või
- püsib ≥ 4 nädalat või
- kaasneb direktse bilirubiini tõus või
- kaasnevad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või maksa dekompensatsiooni tunnused.

Eltrombopaagi manustamisel maksahaigusega patsientidele peab olema äärmiselt ettevaatlik. ITP ja raske aplastilise aneemiaga patsientidele tuleb kasutada väiksemat algannust. Ravimi manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2).

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Maksa dekompensatsioon kroonilise C-hepatiidiga patsientidel: jälgida tuleb patsiente, kellel on madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor on algtasemel ≥ 10 .

Maksatsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib olla risk maksa dekompensatsiooni tekkeks alfa-interferoonravi ajal. Kahes kontrollitud kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega esines maksa dekompensatsioon (astsiid, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaaži rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kaugelearenenud. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiin oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravist saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid SVR'i) võrreldes platseeboga mõõdukas (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tohib eltrombopaaži manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Ravi katkestamise kriteeriumite kohta vt vastava interferooni ravimi omaduste kokkuvõtet. Eltrombopaaž-ravi tuleb lõpetada siis, kui antiviraalne ravi katkestatakse maksa dekompensatsiooni tõttu.

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kontrollitud uuringutes, kus trombotsütopeenilised HCV patsiendid said interferoonil põhinevat ravi (n=1439), täheldati eltrombopaaži saanud 38 patsiendil 955st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484st (1%) trombemboolilisi tüsistusi (TEE). Teatatud trombootilised/trombemboolilised tüsistused sisaldasid nii venoosseid kui arteriaalseid juhte. Enamus TEEst olid mittetõsised ja lahenesid uuringu lõppedes. Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaaži saanud patsientidest *versus* < 1% platseebot saanutest). Mingit spetsiifilist ajalist seost ravi alustamise ja TEE juhu vahel ei täheldatud. Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega. Sellistele patsientidele tohib eltrombopaaži manustada ainult pärast hoolikat oodatava kasu ja riskide kaalumist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida TEE nähtude ja sümptomite suhtes.

Trombembooliliste tüsistuste risk on suurenenud kroonilise maksahaigusega patsientidel, kes saavad 75 mg eltrombopaaži üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus. Trombemboolsed tüsistused tekkisid kuuel kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) (kõik portaalveeni süsteemis) eltrombopaaži kasutamisel ja kahel patsiendil 145-st (1%) (üks portaalveeni süsteemis ja üks müokardiinfarkt) platseeborühmas. Viiel eltrombopaažiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombootiline tüsistus trombotsüütide arvu $>200\ 000/\mu\text{l}$ juures ning 30 päeva jooksul pärast eltrombopaaži viimast annust. Eltrombopaaž ei ole näidustatud trombotsütoopenia raviks kroonilise maksahaigusega patsientidel invasiivse protseduuri ettevalmistamisel.

ITP kliinilises uuringus eltrombopaažiga täheldati trombemboolia juhte madala ja normaalse trombotsüütide arvu juures. Ettevaatus on vajalik eltrombopaaži manustamisel patsientidele, kellel on trombemboolia teadaolevad riskifaktorid, sealhulgas, kuid mitte ainult, pärilikud (nt faktor V Leiden) või omandatud (nt ATIII puudus, antifosfolipiidi sündroom), kõrge iga, pikaajaline immobilisatsioon, pahaloomulised kasvaja, kontratseptiivide kasutamine ja hormoonasendusravi, kirurgiline protseduur/trauma, ülekaal ja suitsetamine. Trombotsüütide arvu tuleb hoolikalt jälgida ning kaaluda eltrombopaaži annuse vähendamist või ravi lõpetamist, kui trombotsüütide arv ületab eesmärgiks seatud taseme (vt lõik 4.2) Riski ja kasu suhet tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on risk ükskõik mis etioloogiaga TEE tekkeks.

Kuigi ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia kliinilises uuringus ei täheldatud TEE juhte, ei tohi selles patsiendirühmas nende tekkeriski piiratud hulga ravi saanud patsientide tõttu välistada. Kuna raske aplastilise aneemia patsientidel on näidustatud kõrgeim kinnitatud annus (150 mg/ööpäevas) ja võttes arvesse kõrvaltoime iseloomu, võib selles patsiendirühmas eeldada TEEde esinemist.

Eltrombopaagi tohib kasutada ITP-ga maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) patsientidel ainult juhul, kui oodatud kasu ületab teadaoleva riski portaalveeni tromboosi tekkeks. Kui ravi peetakse maksakahjustusega patsientidele sobivaks, on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Verejooks pärast eltrombopaagi ärajätmist

Eltrombopaag-ravi lõpetamisele järgneb tõenäoliselt trombotsütopeenia taasteke. Pärast eltrombopaagi ärajätmist taastub trombotsüütide arvu algtase enamikel patsientidel 2 nädala jooksul, mille tõttu suureneb verejooksurisk ning mõnedel juhtudel võib tekkida verejooks. See risk suureneb, kui ravi eltrombopaagiga lõpetatakse antikoagulantide või antitrombootiliste ravimite kasutamise ajal. Eltrombopaag-ravi lõpetamise korral on soovitatav uuesti alustada ITP ravi vastavalt kehtivatele ravijuhistele. Täiendavateks meetmeteks võivad olla antikoagulandi ja/või antitrombootilise ravi ärajätmine, antikoagulatsiooni blokeerimine või trombotsüütide ülekanne. Trombotsüütide arvu tuleb eltrombopaag-ravi lõpetamise järgselt kontrollida kord nädalas 4 nädala jooksul.

HCV kliinilistes uuringutes teatati peginterferooni, ribaviriini ja eltrombopaagiga ravi katkestamisel seedetrakti verejooksude suuremast esinemissagedusest, sh tõsistest ja letaalistest juhtudest. Ravi katkestamise järgselt tuleb patsiente jälgida seedetrakti verejooksu igasuguste nähtude ja sümptomite suhtes.

Retikuliini moodustumine luuüdis ja luuüdi fibroosi risk

Eltrombopaagi toimel võib suurened risk retikuliinkiuude tekkeks või selle progresseerumiseks luuüdis. Nagu ka teiste trombopoetiini retseptori (TPO-R) agonistide puhul, ei ole selle leiu tähtsus veel kindlaks tehtud.

Enne eltrombopaag-ravi alustamist tuleb hoolikalt uurida perifeerse vere ägepreparaati, et kindlaks teha kõrvalekalded rakkude morfoloogias. Pärast eltrombopaagi stabiilse annuse saavutamist tuleb kord kuus hinnata täisverepilti koos leukotsüütide diferentseeritud valemiga (WBC). Kui leitakse ebaküpsed või düsplastilisi rakke, tuleb perifeerse vere ägepreparaati uurida uute või süvenevate morfoloogiliste kõrvalekallete (nt pisarrakud ja tuumaga erütrotsüüdid, ebaküpsed leukotsüüdid) või tsütopeenia(te) suhtes. Kui patsiendil tekivad uued või süvenevad olemasolevad morfoloogilised kõrvalekalded või tsütopeenia(d), tuleb ravi eltrombopaagiga lõpetada ning kaaluda luuüdi biopsia tegemist, kaasa arvatud uurimist fibroosi suhtes.

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

TPO-R agonistide puhul esineb teoreetiline oht, et nad stimuleerivad olemasolevate pahaloomuliste vereloomekasvajate, nagu müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist. TPO-R agonistid on kasvufaktorid, mis viivad trombopoetiliste eellasrakkude ekspansiooni, diferentseerumise ja trombotsüütide produktsioonini. TPO-R on ekspresseeritud peamiselt müeloidset päritolu rakkude pinnal.

TPO-R agonisti kliinilistes uuringutes MDS patsientidel täheldati blastide arvu mööduva suurenemise juhtusid ning kirjeldati müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist ägedaks müeloidseks leukeemiaks (ÄML).

ITP või raske aplastilise aneemia diagnoosi kinnitamiseks täiskasvanutel ja eakatel patsientidel peab välistama muud trombotsütopeeniaga kulgevad haigused, eriti MDS diagnoosi. Luuüdi aspiraadi ja biopsia võtmist tuleb kaaluda kogu haiguse ja ravi kestel, eriti üle 60-aastastel patsientidel ja kellel esinevad süsteemsed sümptomid või muud kõrvalekalded, nt blastide arvu suurenemine perifeerses veres.

Müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia ravis ei ole Revolade efektiivsus ja ohutus kindlaks tehtud. Väljaspool kliinilisi uuringuid ei tohi Revoladet kasutada müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia raviks.

Tsütogeneetilised kõrvalekalded ja progresseerumine MDS/ÄMLiks raske aplastilise aneemiaga patsientidel

Teadaolevalt esineb raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid. Ei ole teada, kas eltrombopaag suurendab raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetiliste kõrvalekallete riski. Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (kohandatud vastavalt etnilisele kuuluvusele või vanusele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopaag-ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes raske aplastilise aneemiaga patsientidel diagnoositi 4%-l patsientidest (5/133) MDS. Diagnoosimise mediaanne aeg oli 3 kuud eltrombopaag-ravi algusest.

Raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kelle haigus ei allunud varasemalt immunosupressiivsele ravile või kes olid varasemalt saanud intensiivset immunosupressiivset ravi, on soovitatav tsütogeneetika uurimise eesmärgil teha luuüdi uuringud enne eltrombopaag-ravi alustamist ning seejärel 3 kuud ja 6 kuud pärast ravi alustamist. Kui täheldatakse tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid, tuleb hinnata, kas eltrombopaag-ravi jätkamine on asjakohane.

Silma muutused

Eltrombopaagi toksilisuse uuringus närilistel on täheldatud katarakti teket (vt lõik 5.3). Närilistega läbi viidud toksikoloogilistes katses täheldati eltrombopaagi kasutamisel katarakti teket (vt lõik 5.3). Kontrollitud uuringutes interferoon-ravi saavate HCV-ga trombotsütopeeniliste patsientidega (n = 1439), täheldati 8% eltrombopaagi ja 5% platseeborühma patsiendi hulgas olemasoleva katarakti(de) progresseerumist või katarakti teket. Interferooni, ribaviriini ja eltrombopaagi saavatel patsientidel on teatatud võrkkesta verejooksust - enamasti 1. ja 2. tugevusaste (2% eltrombopaagi rühmas ja 2% platseeborühmas). Verejooksud on tekkinud võrkkesta pinnal (preretinaalne), võrkkesta all (subretinaalne) või võrkkesta koe sees. Soovitatav on patsientide korrapärane oftalmoloogiline jälgimine.

QT/QTc pikenemine

QTc-uuringus tervete vabatahtlikega, kus kasutati eltrombopaagi annust 150 mg ööpäevas, ei täheldatud südame repolarisatsioonile kliiniliselt olulist toimet. QTc intervalli pikenemisest on teatatud ITP ja HCV-ga trombotsütopeeniliste patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes. Nende QTc pikenemiste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Eltrombopaagi toime kadumine

Ravivastuse kadumise korral või kui ei õnnestu säilitada trombotsüütide piisavat taset eltrombopaagi soovitatud annusevahemiku kasutamisel, tuleb otsida põhjuslikke tegureid, kaasa arvatud retikuliini suurenenud sisaldust luuüdis.

Lapsed

Ülal loetletud ITPga seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohased ka lastel.

Mõju laboratoorsetele testidele

Eltrombopaag on tugevalt värvunud aine ja võib seetõttu mõningaid laboratoorseid teste mõjutada. Revoladet võtvatel patsientidel on teatatud seerumi värvimuutusest ja üldbilirubiini ning kreatiini määramise mõjutamisest. Juhul kui laborianalüüside tulemused ei ühti kliinilise vaatluse tulemustega, võib kordustestimine mõne muu meetodiga aidata tulemuse õigsust kindlaks teha.

Naatriumi sisaldus

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) ml kohta ühes õhukese polümeerikattega tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba”.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eltrombopaagi toime teistele ravimitele

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Kui eltrombopaagi manustati annuses 75 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul koos OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ühekordse 10 mg annusega 39-le tervele täiskasvanud uuritavale, suurenes rosuvastatiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 103% (90% usaldusvahemik [CI]: 82...126%) ja AUC_{0-∞} 55% (90% CI: 42...69%). Koostoimeid on oodata ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, sh atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini ja simvastatiiniga. Koos eltrombopaagiga manustamisel tuleb kaaluda statiinide kasutamist väiksemas annuses ning jälgida patsiente hoolega statiini kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

OATP1B1 ja BCRP substraadid

Eltrombopaagi ning OATP1B1 (nt metotreksaat) ja BCRP (nt topotekaan ja metotreksaat) substraatide koosmanustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Tsütokroom P450 substraadid

Uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei ilmnunud CYP450 ensüümide 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ja 4A9/11 *in vitro* inhibeerimist eltrombopaagi (kuni 100 µM) poolt; eltrombopaag oli CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor, mida mõõdeti paklitakseeli ja diklofenaki kui substraatide kasutamisel. Eltrombopaagi manustamine annuses 75 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 24-le tervele meessoost uuritavale ei inhibeerinud ega indutseerinud 1A2 (kofeiin), 2C19 (omeprasool), 2C9 (flurbiprofeen) või 3A4 (midasolaam) substraatide metabolismi inimestel. Eltrombopaagi ja CYP450 substraatide samaaegsel manustamisel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata (vt lõik 5.2).

HCV proteaasi inhibiitorid

Eltrombopaagi manustamisel koos telapreviiri või botsepreviiriga ei ole annuse kohandamine vajalik. Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos telapreviiri 750 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud telapreviiri plasmataase.

Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos botsepreviiri 800 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud botsepreviiri plasma $AUC_{(0-\tau)}$, kuid C_{max} suurenes 20% ja C_{min} vähenes 32% võrra. C_{min} vähenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, soovitatav on sagedasem kliiniline ja laboratoorne jälgimine HCV supressiooni suhtes.

Teiste ravimite toime eltrombopaagile

Tsüklosporiin

Manustades eltrombopaagi koos 200 mg ja 600 mg tsüklosporiiniga (BCRP inhibiitor) täheldati eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Koosmanustamine 200 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 25% ja 18%. Koosmanustamisel 600 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 39% ja 24%. Eltrombopaagi annust võib ravi ajal kohandada vastavalt patsiendi trombotsüütide arvule (vt lõik 4.2). Trombotsüütide arvu tuleb jälgida iganädalaselt vähemalt 2 kuni 3 nädala jooksul, kui eltrombopaagi kasutatakse koos tsüklosporiiniga. Vastavalt trombotsüütide arvule võib olla vajalik eltrombopaagi annuse suurendamine.

Polüvalentsed katioonid (kelaatimine)

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink. Eltrombopaagi ühekordse 75 mg annuse manustamisel koos polüvalentseid katioone sisaldava antatsiidiga (1524 mg alumiiniumhüdroksiidi ja 1425 mg magneesiumkarbonaati) vähenesid eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ 70% (90% CI: 64...76%) ja C_{max} 70% (90% CI: 62...76%). Antatsiide, piimatooteid ja mineraalainete preparaate, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast eltrombopaagi manustamist, et vältida eltrombopaagi imendumise olulist vähenemist kelaatimise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lopinaviir/ritonaviir

Eltrombopaagi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib põhjustada eltrombopaagi kontsentratsiooni vähenemist. 40 terve vabatahtliku osaluselise uuring näitas, et eltrombopaagi ühekordse 100 mg annuse manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiri korduvate annustega 400/100 mg kaks korda ööpäevas viis eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ vähenemiseni 17% võrra (90% CI: 6,6...26,6%). Seetõttu peab olema ettevaatlik eltrombopaagi manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada eltrombopaagi annuse vajalik kohandamine lopinaviiri/ritonaviiriga ravi alustamise või lõpetamise korral.

CYP1A2 ja CYP2C8 inhibiitorid ning indutseerijad

Eltrombopaag metaboliseerub paljude metaboolsete radade kaudu, sh CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 ja UGT1A3 (vt lõik 5.2). Üksikensüüme indutseerivad või inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni; kuid paljusid ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ravimid võivad suurendada (nt fluvoksamiin) või vähendada (nt rifampitsiin) eltrombopaagi kontsentratsiooni.

HCV proteaasi inhibiitorid

Ravim-ravim farmakokineetiliste koostoimete uuringu tulemused näitavad, et botsepreviiri (800 mg iga 8 tunni järel) või telapreviiri (750 mg iga 8 tunni järel) manustamine koos eltrombopaagi ühekordse annusega (200 mg) ei mõjutanud eltrombopaagi plasmasisaldust kliiniliselt olulisel määral.

ITP ravimid

Kliinilistes uuringutes kasutati ITP raviks kombinatsioonis eltrombopaagiga selliseid ravimeid, nagu kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin, intravenoosne immuunglobuliin (IVIG) ja anti-D immuunglobuliin. Kui eltrombopaagi kasutatakse ITP raviks kombinatsioonis teiste ravimitega, tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada trombotsüütide arvu püsimine soovitud vahemikus (vt lõik 4.2).

Koostoime toiduga

Eltrombopaagi tableti või suukaudse suspensiooni manustamine koos suure kaltsiumisisaldusega toiduga (nt piimatooteid sisaldav toit) vähendas oluliselt eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} . Seevastu eltrombopaagi manustamine 2 tundi enne või 4 tundi pärast suure kaltsiumisisaldusega einet või koos väikese kaltsiumisisaldusega einega (<50 mg kaltsiumit) ei muutnud kliiniliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

Eltrombopaagi tableti vormi ühekordse 50 mg annuse manustamisel koos standardse suure kalori- ja rasvasisaldusega hommikusöögiga, mis sisaldas piimatooteid, vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0...∞)}$ 59% ja keskmine C_{max} 65%.

Eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse manustamisel koos suure kaltsiumisisalduse, mõõduka rasva- ja kalorisaldusega einega vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0...∞)}$ 75% ja keskmine C_{max} 79%. Plasmakontsentratsiooni vähenemist sai piirata manustades eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse 2 tundi enne suure kaltsiumisisaldusega eine söömist (keskmine $AUC_{(0...∞)}$ vähenes 20% ja keskmine C_{max} 14%).

Väikese kaltsiumisisaldusega (<50 mg kaltsiumit) toit, sealhulgas puuviljad, lahja sink, veiseliha ja lisanditeta (ilma kaltsiumi-, magneesiumi- või raualisandita) mahl, lisanditeta sojapiim ja lisanditeta teraviljad, ei mõjutanud oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni, sõltumata kalori- ja rasvasisaldusest (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eltrombopaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on vähe. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Revoladet ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Viljastumivõimelises eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Revoladet ei soovitata viljastumivõimelistel naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas eltrombopaag / metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et eltrombopaag eritub tõenäoliselt piima (vt lõik 5.3); seetõttu ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või jätkata / loobuda ravist Revoladega, võttes arvesse rinnaga toitmise kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Inimestel kasutatavate annustega võrdsed annused ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Sellegipoolest ei saa riski inimesele välistada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eltrombopaag mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui kaalutakse patsiendi võimet sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, motoorseid ja kognitiivseid oskusi, tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundi ja eltrombopaagi kõrvaltoimete profiiliga, sh pearinglusega ning tähelepanuvõime puudumisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Immuuntrombotsütopeenia täiskasvanud patsientidel ja lastel

Revolade ohutust hinnati täiskasvanud patsientidel (n=763) topeltpimedas, platseebokontrolliga koonduringutes TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, milles 403 patsienti said Revoladet ja 179 platseebot, lisaks andmetele, mis saadi lõpetatud avatud uuringutest (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ja TRA112940 (vt lõik 5.1). Patsiendid said uuringuravimit kuni 8 aastat (EXTEND-is). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombembolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid iiveldus, kõhulahtisus,alaniinaminotransferaasi suurenenud sisaldus ja seljavalu.

Revolade ohutust eelnevalt ravitud ITP-ga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) esitati kahes uuringus (n=171) (vt lõik 5.1). PETIT2 (TRA115450) oli kaheosaline, topeltpime ja avatud, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama Revoladet (n=63) või platseebot (n=29) 13 nädalat uuringu randomiseerimisaja jooksul. PETIT (TRA108062) oli kolmeosaline, astmelise kohordiga, avatud ja topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama Revoladet (n=44) või platseebot (n=21) 7 nädalat. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanute uuringuga, esinesid mõned täiendavad kõrvaltoimed, mis on allpool tabelis märgitud ♦-ga. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ITP-ga 1-aastastel ja vanematel lastel (esines \geq 3% ning rohkem kui platseeborühmas) olid ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, köha, pürektsia, kõhuvalu, orofarüingeaalne valu, hambavalu ja rinorröa.

HCV infektsiooniga trombotsütopeenia täiskasvanud patsientidel

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 saanud ravi eltrombopaagiga) ja ENABLE 2 (TPL108390 n=805) olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga, mitmekeskuselised uuringud Revolade efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks HCV infektsiooniga trombotsütopeenilistel patsientidel, kes olid antiviraalse ravi alustamiseks kõlbulikud. HCV uuringutes koosnes ohutuspopulatsioon kõikidest randomiseeritud patsientidest, kes said ENABLE 1 2.osas (Revolade-ravi n=450, platseeboravi n=232) ja ENABLE 2 (Revolade-ravi n=506, platseeboravi n=252) topeltpimedalt uuringuravimit. Patsiente analüüsiti vastavalt saadud ravile (kogu ohutuse topeltpime populatsioon, Revolade n=955 ja platseebo n=484). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombembolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid peavalu, aneemia, söögiisu vähenemine, köha, iiveldus, kõhulahtisus, hüperbilirubineemia, alopeetsia, sügelus, müalgia, pürektsia, väsimus, gripilaadne haigus, asteenia, külmavärinad ja turse.

Raske aplastiline aneemia täiskasvanud patsientidel

Revolade ohutust raske aplastilise aneemiaga patsientidel hinnati ühe uuringuharuga avatud uuringus (N=43), milles 11 patsienti (26%) said ravi >6 kuud ning 7 patsienti (16%) >1 aasta (vt lõik 5.1). Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid peavalu, pearinglus, köha, orofarüingeaalne valu, ninavoolus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, transaminaaside aktiivsuse tõus, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, väsimus ja pürektsia.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on ITP-ga täiskasvanute uuringus (N=763), ITP-ga laste uuringus (N=171), HCV uuringus (N=1520) ja raske aplastilise aneemia uuringutes (N=43) ning turuletulekujärgsetes teatistes esinenud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Iga kõrvaltoime vastav sageduskategooria põhineb järgneval konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

ITP uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit*, ülemiste hingamisteede infektsioon*
	Sage	Farüingiit, gripp, suuõõne herpes, kopsupõletik, sinusiit, tonsilliit, hingamisteede infektsioon, gingiviit
	Aeg-ajalt	Nahainfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Pärasoole-sigmasoole vähk
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, eosinofiilia, leukotsütoos, trombotsütopeenia, hemoglobiinisisalduse vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine
	Aeg-ajalt	Anisotsütoos, hemolüütiline aneemia, müelotsütoos, keeptuumsete neutrofiilide arvu tõus, müelotsüütide leid, trombotsüütide arvu suurenemine, hemoglobiinisisalduse suurenemine
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpokaleemia, söögiisu langus, vere kusi happesisalduse tõus
	Aeg-ajalt	Anoreksia, podagra, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unehäired, depressioon
	Aeg-ajalt	Apaatia, meeleolu muutused, kergesti nutmapuhkumine
Närvisüsteemi häired	Sage	Paresteesia, hüpesteesia, somnolentsus, migreen
	Aeg-ajalt	Treemor, tasakaaluhäire, düsesteesia, hemiparees, auraga migreen, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, kõnehäire, toksiline neuropaatia, vaskulaarne peavalu
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, ähmane nägemine, silmavalu, nägemisteravuse langus
	Aeg-ajalt	Läätse hägusused, astigmatism, kortikaalne katarakt, suurenenud pisaraeritus, võrkkesta verejooks, võrkkesta pigmentepiteliopaatia, nägemishäired, kõrvalekalded nägemisteravuse testides, blefariit, kuiv keratokonjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kõrvavalu, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia, äge müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne häire, tsüanoos, siinustahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil

Vaskulaarsed häired	Sage	Süvaveenitromboos, hematoom, kuumahood
	Aeg-ajalt	Emboolia, pindmine tromboflebiit, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha [♦]
	Sage	Orofaringeaalne valu [♦] , rinorröa [♦]
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, kopsuinfarkt, ebamugavustunne ninas, villid suuõõnes ja neelus, ninakõrvalkoobaste kahjustus, uneapnoe sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus
	Sage	Suuhaavandid, hambavalu [♦] , oksendamine, kõhuvalu*, suuõõne verejooks, kõhupuhitus * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Suukuivus, keelevalu, kõhu hellus, väljaheite värvuse muutus, toidumürgitus, sage iste, veriokse, ebamugavustunne suuõõnes
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]
	Sage	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†] , hüperbilirubineemia, maksafunktsiooni häired
	Aeg-ajalt	Kolestaas, maksakahjustus, hepatiit, ravimist tingitud maksakahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, alopeetsia, liighigistamine, üldine sügelus, petehhiad
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, dermatoos, külm higi, erüteem, melanoos, pigmentatsioonihäire, naha värvuse muutus, naha eksfoliatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Seljavalu
	Sage	Lihavalu, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, luuvalu
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Proteinuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine, trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega [‡]
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, leukotsütuuria, luupusnefriit, noktuuria, vere ureasisalduse suurenemine, uriini valgu/kreatiniini suhte suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik*, rindkerevalu, asteenia * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Kuumatunne, verejooks veenipunktsiooni kohas, närvilisus, haavapõletik, üldine halb enesetunne, võõrkeha tunne
Uuringud	Sage	Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere albumiinisalduse suurenemine, üldvalgu tõus, vere albumiinisalduse vähenemine, uriini pH tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Päikesepõletus

♦ Täiendavad kõrvaltoimed laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) uuringutest.

† Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võivad esineda üheaegselt, kuigi väiksema esinemissagedusega.

‡ Koondtermin eelisterminite äge neerupuudulikkus ja neerupuudulikkus kohta

HCV uuringu populatsioon (kombineeritult antiviraalse interferooni ja ribaviriin-raviga)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüingiit, gripp, oraalne herpes
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit, farüingiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Pahaloomulised maksakasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
	Sage	Lümfopeenia
	Aeg-ajalt	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu langus
	Sage	Hüperglükeemia, ebatavaline kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unehäired
	Aeg-ajalt	Segasusseisund, agiteeritus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus, tähelepanu häired, düsgeusia, hepatiline entsefalopaatia, letargia, mäluhäired, paresteesia
Silma kahjustused	Sage	Kae, reetina eksudaat, kuivad silmad, silmavalgete kollasus, võrkkesta verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe, orofarüingealne valu, pingutusdüspnoe, produktiivne köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, diarröa
	Sage	Oksendamine, astsiit, kõhuvalu, ülakõhuvalu, düspepsia, suukuivus, kõhukinnisus, kõhuseina pingsus, hambavalu, stomatiit, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, ebamugavustunne kõhus, söögitoru haavandid
	Aeg-ajalt	Söögitoru haavandite verejooks, gastriit, aftoosne stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia, naha kollasus, ravimist tingitud maksakahjustus
	Aeg-ajalt	Portaalveeni tromboos, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Sügelus
	Sage	Nahalööve, naha kuivus, ekseem, sügelev lööve, erüteem, hüperhidroos, üldine sügelemine, alopeetsia
	Aeg-ajalt	Nahakahjustus, naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon, öine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Sage	Artralgia, lihasspasmid, seljavalu, jäsemete valu, skeetilihaste valu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega [†] , düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik, väsimus, gripilaadne haigus, jõuetus, külmavärinad
	Sage	Ärrituvus, valu, üldine halb enesetunne, süstekoha reaktsioon, mittekardiaalne valu rindkeres, tursed, perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Süstekoha sügelus, süstekoha lööve, ebamugavustunne rindkeres

Uuringud	Sage	Vere bilirubiini sisalduse tõus, kehakaalu langus, valgevereliblede arvu langus, hemoglobiini sisalduse langus, neutrofiilide sisalduse langus, INR väärtuse tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere glükoosisisalduse tõus, verealbumiinide sisalduse langus
	Aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine EKG-s

† Koondtermin eelisterminite oliguuria, neerupuudulikkus ja neerukahjustuse kohta

Raske aplastilise aneemia uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Neutropeenid, põrnainfarkt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Raua ülekoormus, söögiisu langus, hüpoplükeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
	Sage	Minestus
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, katarakt, silma sügelus, hägune nägemine, nägemiskahjustus, klaaskeha hõljumid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Kõha, suuõõne-neelu valu, rinorröa
	Sage	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, igemete veritsus, kõhuvalu
	Sage	Suulimaskesta villid, suuvalu, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, pingetunne kõhus, düsfaagia, väljaheite värvuse muutus, keeleturse, seedetrakti motiilsuse häired, puhitus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Sage	Bilirubiinisalduse suurenemine (hüperbilirubineemia), ikterus
	Teadmata	Ravimist tingitud maksakahjustus* * ITP'ga ja HCV'ga patsientidel on teatatud ravimist tingitud maksakahjustuse juhtudest
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Petehhiad, lööve, sügelus, urtikaaria, kolded nahal, makulaarne lööve
	Teadmata	Naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu, jäsemete valu, lihasspasmid
	Sage	Seljavalu, lihasvalu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kromatuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, palavik, värinad
	Sage	Asteenia, perifeerne turse, üldine halb enesetunne
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kolmes platseebokontrollitud ja kahes platseebokontrollita kliinilises uuringus tekkis eltrombopaagi saanud ITP-ga täiskasvanute seas (n=446) 17 patsiendil kokku 19 trombemboolilist tüsistust, milleks olid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) süvaveenitromboos (n=6), kopsuemboolia (n=6), äge müokardiinfarkt (n=2), ajuinfarkt (n=2), emboolia (n=1) (vt lõik 4.4).

Platseebokontrollitud uuringus (n=288, ohutuspopulatsioon) tekkis pärast 2-nädalast ravi invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus 6-l eltrombopaagi saanud kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) seitse portaalveeni süsteemi trombemboolset tüsistust ning platseeborühmas tekkis kahel patsiendil 145-st (1%) kolm trombemboolset tüsistust. Viiel eltrombopaagiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombemboolne tüsistus trombotsüütide arvu >200 000/μl juures.

Patsientidel, kellel tekkis trombemboolne tüsistus, ei tehtud kindlaks spetsiifilisi riskifaktoreid peale trombotsüütide arvu >200 000/μl (vt lõik 4.4).

Kontrollitud uuringutes trombotsütopeenilistel HCV patsientidel täheldati eltrombopaagi saanud 38 patsiendil 955-st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484-st (1%) raviga seotud kõrvalnähte (TEE). Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaagi saanud patsientidest *versus* <1% platseebot saanutest). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Tsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib olla risk maksa dekompensatsiooni tekkeks alfa-interferoonravi ajal. Kahes kontrollitud kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega teatati maksa dekompensatsioonist (astsiid, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaagi rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kaugelearenenud. Nendel patsientidel tohib eltrombopaagi manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. (vt lõik 4.4).

Hepatotoksilisus

Eltrombopaagi kontrollitud kliinilistes uuringutes ITP patsientidega täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiinisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.4).

Need leiud olid enamasti kerged (1...2. raskusaste), pöörduvad ning nendega ei kaasnenud kliiniliselt olulisi maksafunktsiooni langusele viitavaid sümptomeid. Kolmes platseebokontrollitud ITP-ga täiskasvanute uuringus tekkisid ühel platseeborühma ja ühel eltrombopaagi rühma patsiendil 4. raskusastme kõrvalekalded maksafunktsiooni testides. Kahes platseebokontrollitud ITP-ga laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) kliinilises uuringus, teatati ALAT suurenemisest ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri (x ULN) eltrombopaagi rühmas 4,7% ja platseeborühmas 0% patsientidest.

HCV patsientide kahes kontrollitud uuringus teatati ALAT või ASAT ≥ 3 x ULN näitajast vastavalt 34% ja 38% eltrombopaagi ja platseeborühmas. Enamusel patsientidest, kes said eltrombopaagi kombinatsioonis peginterferooni/ribaviriinraviga, tekkis indirektn hüperbilirubineemia. Üldiselt teatati üldbilirubiini $\geq 1,5$ x ULN näitajast vastavalt 76% ja 50% eltrombopaagi ja platseeborühmas.

Ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia monoterapia ühe uuringuharuga II faasi uuringus teatati 5%-l patsientidest korduvast ALAT või ASAT esinemisest >3 x ULN näitajast koos (kaudse) üldbilirubiiniga $>1,5$ x ULN. Üldbilirubiini $>1,5$ x ULN esines 14%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia pärast ravi lõpetamist

Kolmes platseebokontrollitud kliinilises ITP uuringus täheldati ravi lõpetamise järgselt trombotsüütide arvu ajutist vähenemist algväärtusest madalamate tasemeteni vastavalt 8% ja 8% uuritavatest eltrombopaagi ja platseebo gruppides (vt lõik 4.4).

Suurenenud retikuliini sisaldus luuüdis

Uuringute käigus ei tekkinud ühelgi uuritava patsiendil kliiniliselt olulisi luuüdi kõrvalekaldeid ega luuüdi düsfunktsioonile viitavaid kliinilisi leide. Mõnel ITP patsiendil lõpetati ravi eltrombopaagiga luuüdi retikuliini tõttu (vt lõik 4.4).

Tsütogeneetilised kõrvalekalded

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (vastavalt etnilistele või vanusega seotud kohandustele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopaag-ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Hematoloogilised kasvaja

Raske aplastilise aneemia ühe uuringuharuga avatud uuringus diagnoositi eltrombopaag-ravi järgselt kolmel (7%) patsiendil MDS, käimasolevates uuringutes (ELT116826 ja ELT116643) diagnoositi vastavalt MDS või ÄML 1/28 (4%) ja 1/62 (2%) patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib trombotsüütide arv ülemääraselt suureneda, mille tagajärjel tekivad trombootilised/trombemboolsed tüsistused. Üleannustamise korral tuleb kaaluda metallikatioone sisaldava preparaadi, nt kaltsiumi-, alumiiniumi- või magneesiumipreparaadi, suukaudset manustamist, et kelaatida eltrombopaag ja seeläbi piirata imendumist. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu. Ravi eltrombopaagiga tuleb alustada uuesti vastavalt annustamis- ja manustamissoovitustele (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes teatati ühest üleannustamise juhust patsiendil, kes võttis sisse 5000 mg eltrombopaagi. Kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid kerge lööve, mööduv bradükardia, ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine ja väsimus. Manustamisele järgnenud 2. ja 18. päeva vahepeal täheldatud maksimaalsed muutused olid ASAT aktiivsuse 1,6-kordne tõus normivahemiku ülempiirist, ALAT aktiivsuse 3,9-kordne tõus normivahemiku ülempiirist ja üldbilirubiini 2,4-kordne tõus normivahemiku ülempiirist. Trombotsüütide arv 18. päeval pärast manustamist oli 672000/µl ja maksimaalne trombotsüütide arv oli 929000/µl. Kõik juhud taandusid ilma järelnähtudeta.

Kuna eltrombopaag ei eritu olulisel määral neerude kaudu ja seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole hemodialüüs efektiivne meetod eltrombopaagi organismist eemaldamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX05.

Toimemehhanism

Trombopoetiin (TPO) on põhiline tsütokiin, mis osaleb megakariopoeesi ja trombotsüütide produktsiooni regulatsioonis, ning on trombopoetiini retseptori (TPO-R) endogeenne ligand. Eltrombopaažil on koostoime inimese TPO-R-i transmembraanse domeeniga ja see käivitab signaalide ülekande kaskaadid sarnaselt, kuid mitte identselt endogeensele trombopoetiinile, kutsudes esile proliferatsiooni ja diferentseerumise luuüdi eellasrakkudest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Immuunse (primaarse) trombotsütopeenia (ITP) uuringud

Kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus RAISE (TRA102537) ja TRA100773B ning kahes avatud uuringus REPEAT (TRA108057) ja EXTEND (TRA105325) hinnati eltrombopaaži ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravitud ITP-ga täiskasvanud patsientidel. Kokku manustati eltrombopaaži 277 ITP patsiendile vähemalt 6 kuu ja 202 patsiendile vähemalt ühe aasta vältel. Ühe ravirühmaga II faasi uuringus TAPER (CETB115J2411) hinnati eltrombopaaži ohutust ja efektiivsust ja selle võimet tekitada püsivat ravivastust pärast ravi katkestamist 105 ITP-ga täiskasvanud patsiendil, kellel tekkis ägenemine või kes ei reageerinud ravile esimese rea kortikosteroidiga.

Platseebokontrollitud topeltpimeuuringud

RAISE:

197 ITP patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaaži (n=135) või platseebot (n=62) ning randomiseerimine stratifitseeriti splenektoomia staatuse, uuringueelse ITP ravimi kasutamise ja trombotsüütide arvu algtaseme järgi. Eltrombopaaži annust korrigeeriti 6-kuulise raviperioodi jooksul trombotsüütide arvu individuaalsete väärtuste alusel. Kõik patsiendid alustasid ravi 50 mg eltrombopaažiga. 29. päevast kuni ravi lõpuni said 15...28% eltrombopaažiga ravitud patsientidest säilitusannusena ≤ 25 mg ning 29...53% said 75 mg.

Lisaks võisid patsiendid lõpetada samaaegselt kasutatud ITP ravimite võtmise ja saada abiravimeid vastavalt kohalikule tavapraktikale. Enam kui pooled mõlema ravirühma kõikidest patsientidest said ≥ 3 eelnevat ITP ravimit ja 36%-le oli eelnevalt tehtud splenektoomia.

Keskmine uuringueelne trombotsüütide arv oli 16 000/ μ l mõlemas ravirühmas ning eltrombopaaži rühmas püsis see üle 50 000/ μ l kõikidel raviaegsetel visiitidel alates 15. päevast; platseeborühmas aga püsis keskmine trombotsüütide arv kogu uuringu kestel < 30 000/ μ l.

Trombotsüütide arvu ravivastuse vahemikus 50 000...400 000/ μ l abiravimi puudumisel saavutas 6-kuulise raviperioodi jooksul oluliselt rohkem patsiente eltrombopaaži rühmas, $p < 0,001$. Viiskümmend neli protsenti eltrombopaažiga ravitud patsientidest ja 13% platseebot saanud patsientidest saavutasid selle ravivastuse pärast 6 ravinädalat. Sarnane trombotsüütide vastus püsis kogu uuringu kestel; 6-kuulise raviperioodi lõpus täheldati ravivastust 52% ja 16% patsientidest.

Tabel 4 Uuringu RAISE teisesed efektiivsuse tulemused

	Eltrombopaag N=135	Platseebo N=62
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Nädalate arv kokku, mil trombotsüütide arv oli $\geq 50\,000\text{--}400\,000/\mu\text{l}$, keskmine (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patsiendid, kellel jäi $\geq 75\%$ mõõdetud tulemustest sihtvahemiku piiridesse ($50\,000\text{--}400\,000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -väärtus ^a	< 0,001	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 1...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,012	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 2...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,002	
Abiravimit vajanud patsiendid, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,001	
Uuringueelselt ITP ravi saanud patsiendid (n)	63	31
Patsiendid, kes püüdsid vähendada uuringueelse ravi annust või uuringueelse ravi lõpetada, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,016	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

b 21 eltrombopaagiga ravitud patsienti 63-st (33%), kes kasutasid uuringueelselt ITP ravimit, lõpetasid püsivalt kõikide uuringueelselt kasutatud ITP ravimite võtmise.

Uuringueelselt teatas üle 70% kummagi ravirühma ITP patsientidest mis tahes raskusastme verejooksust (WHO 1...4. raskusaste) ja üle 20% kliiniliselt olulisest verejooksust (WHO 2...4. raskusaste). Mis tahes raskusega verejooksuga (1...4. raskusaste) ja kliiniliselt olulise verejooksuga (2...4. raskusaste) eltrombopaagiga ravitud patsientide protsent vähenes ligikaudu 50% algväärtusest 15. päevast kuni ravi lõpuni kogu 6-kuulise raviperioodi jooksul.

TRA100773B:

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravile reageerinute protsent, mida defineeriti kui ITP patsiente, kellel suurenes trombotsüütide arv $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ 43. päevaks algväärtusest $<30\,000/\mu\text{l}$; ravile reageerinuteks loeti patsiendid, kes katkestasid uuringu enneaegselt trombotsüütide arvu $>200\,000/\mu\text{l}$ tõttu, muudel põhjustel uuringu katkestanud patsiendid loeti ravile mittereageerinuteks hoolimata trombotsüütide arvust. Kokku 114 eelnevalt ravitud ITP-ga patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaagi (n=76) või platseebot (n=38).

Tabel 5 Efektiivsuse tulemused uuringust TRA100773B

	Eltrombopaag N=74	Platseebo N=38
Põhilised esmased tulemusnäitajad		
Efektiivsuse analüüsiks sobilikud patsiendid, n	73	37
Patsiendid trombotsüütide arvuga $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pärast kuni 42 päeva kestnud ravi (võrreldes algväärtusega $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -väärtus ^a	< 0,001	
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Patsiendid, kellel hinnati 43. päeval verejooksu esinemist, n	51	30
Verejooks (WHO 1...4. raskusaste) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,029	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

Uuringutes RAISE ja TRA100773B oli ravivastus eltrombopaagile platseeboga võrreldes sarnane hoolimata ITP ravimite kasutamisest, splenektomia staatusest ja trombotsüütide arvu algväärtusest ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) randomiseerimise ajal.

Uuringutes RAISE ja TRA100773B ei saavutatud trombotsüütide arvu algväärtusega $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ITP patsientide alarühmas trombotsüütide keskmise arvu sihtväärtust ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), kuigi mõlemas uuringus reageeris ravile 43% eltrombopaagi saanud patsientidest pärast 6 ravinädalat. Lisaks saavutas uuringus RAISE 6-kuulise raviperioodi lõpus ravivastuse 42% eltrombopaagi saanud patsientidest, kellel oli trombotsüütide arvu algväärtus $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$. Uuringus RAISE said 42...60% eltrombopaagiga ravitud patsientidest 75 mg 29. päevast kuni ravi lõpuni.

Avatud kontrollrühmata uuringud

REPEAT (TRA108057):

Selles avatud korduvate annuste uuringus (3 tsükli 6-nädalast ravi, millele järgnes 4-nädalane ravivaba periood) leiti, et eltrombopaag-ravi korduvate kuuride episoodilisel kasutamisel ravivastus ei kadunud.

EXTEND (TRA105325):

Selles avatud jätku-uuringus, kus eltrombopaagi manustati 302 ITP patsiendile, said 218 patsienti ravi 1 aasta, 180 patsienti 2 aasta, 107 patsienti 3 aasta, 75 patsienti 4 aasta, 34 patsienti 5 aasta ja 18 patsienti 6 aasta jooksul. Keskmise uuringueelne trombotsüütide arv enne eltrombopaagi manustamist oli $19\ 000/\mu\text{l}$. Keskmise trombotsüütide arv 1, 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 aasta möödudes oli vastavalt $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ ja $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

See oli ühe ravirühmaga II faasi uuring ITP-ga patsientidel, keda raviti eltrombopaagiga pärast seda, kui ravi esimese rea kortikosteroididega ei toimunud, sõltumata diagnoosi saamise ajast. Kokku kaasati uuringusse 105 patsienti ja neil alustati ravi 50 mg eltrombopaagiga üks kord ööpäevas (25 mg üks kord ööpäevas Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidele). Eltrombopaagi annust kohandati raviperioodi jooksul vastavalt individuaalsele trombotsüütide arvule eesmärgiga saavutada trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Uuringusse kaasatud ja vähemalt ühe eltrombopaagi annuse saanud 105-st patsiendist lõpetas ravi 69 patsienti (65,7%) ning 36 patsienti (34,3%) katkestas ravi varakult.

Püsiva ravivastuse analüüs

Esmaseks tulemusnäitajaks oli püsiva ravivastusega patsientide hulk kuni 12. kuuni. Patsientidel, kes saavutasid trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ja kelle trombotsüütide arv püsis $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ kahe kuu jooksul (ilma väärtusteta alla $70\ 000/\mu\text{l}$), oli võimalik eltrombopaagi annust vähendada ja ravi lõpetada. Et patsienti saaks pidada püsiva ravivastuse saavutanuks, pidi patsiendi trombotsüütide arv olema jätkuvalt $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, patsiendil ei tohtinud esineda veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist, seda nii ravi vähendamise perioodil kui ka pärast ravi katkestamist kuni 12. kuuni.

Ravi vähendamise kestus oli individuaalne ning sõltus algannusest ja patsiendi ravivastusest. Stabiilsete trombotsüütide väärtuste korral oli soovitatav annust vähendada 25 mg haaval iga kahe nädala järel. Pärast seda, kui ööpäevane annus oli olnud kaks nädalat 25 mg, manustati 25 mg annust üle päeva täiendava kahe nädala jooksul ja seejärel ravi lõpetati. Ida-/Kagu-Aasia päritolu patsientidel toimus ravi vähendamine väiksemate, 12,5 mg koguste kaupa igal teisel nädalal. Haiguse retsidiveerumisel (määratletud kui trombotsüütide arv $< 30\ 000/\mu\text{l}$) alustasid patsiendid uut ravikuuri eltrombopaagiga sobivas algannuses.

89 patsienti (84,8%) saavutasid täieliku ravivastuse (trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (aste 1 tabelis 6); 65 patsienti (61,9%) säilitasid täieliku ravivastuse vähemalt 2 kuu jooksul, kusjuures trombotsüütide arv ei langenud alla $70\ 000/\mu\text{l}$ (aste 2 tabelis 6). Neljakümne neljal patsiendil (41,9%) suudeti eltrombopaagi annust vähendada kuni ravi lõpetamiseni, samal ajal kui trombotsüütide arv püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ ja veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist ei esinenud (aste 3 tabelis 6).

Uuring täitis esmase eesmärgi, näidates, et eltrombopaag suutis 12. kuuks 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 32-l (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9, 40,2) esile kutsuda püsiva ravivastuse ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 4 tabelis 6). 24. kuuks oli 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 20-l (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) püsiv ravivastus ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 5 tabelis 6).

Püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist 12. kuuni oli 33,3 nädalat (miinimum-maksimum: 4-51) ja püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist kuni 24. kuuni oli 88,6 nädalat (miinimum-maksimum: 57-107).

Pärast eltrombopaagi ravi vähendamist ja lõpetamist kadus ravivastus 12-l patsiendil, neist 8 alustas uuesti ravi eltrombopaagiga ja 7-l patsiendil paranes ravivastus.

Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul esines trombemboolilisi juhtumeid 6-l patsiendil 105-st (5,7%), nendest kolmel patsiendil (2,9%) tekkis süvaveenide tromboos, ühel patsiendil (1,0%) pindmiste veenide tromboos ja üks patsient (1,0%) koges siinustromboosi, ühel patsiendil (1,0%) esines ajuveresoonekonna sündmus ja ühel patsiendil (1,0%) kopsuemboolia. Kuuest patsiendist 4-l tekkisid 3. või kõrgema astme trombemboolilised sündmused ning 4-l patsiendil esines tõsine trombemboolia. Surmaga lõppenud juhtumitest ei teatatud.

Kahekümnel patsiendil 105-st (19,0%) esines enne ravi alustamist kerge kuni raske veritsus. Viiel patsiendil 65-st (7,7%), kes vähendasid raviannust, esines vähendamise ajal kerget kuni mõõdukat veritsust. Raviannuse vähendamise ajal ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Kahel patsiendil 44-st (4,5%), kes vähendasid ja katkestasid eltrombopaagiga ravi, tekkisid pärast ravi katkestamist kuni 12 kuu jooksul kerged kuni mõõdukad verejooksud. Sel perioodil ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Ükski patsient, kes katkestas eltrombopaagi kasutamise ja keda jälgiti teist aastat, ei kogenud teisel aastal veritsust. Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul teatati kahest surmaga lõppenud intrakraniaalsest hemorraagiast. Mõlemad sündmused ilmnesisid ravi ajal, aga mitte raviannuse vähendamise ajal. Sündmusi ei peetud uuringuraviga seotuks.

Üldine ohutusanalüüs on kooskõlas varem avaldatud andmetega ning eltrombopaagi kasutamise riski-kasu hinnang ITP patsientidel ei ole muutunud.

Tabel 6 Uuringus TAPER 12. ja 24. kuul (täisanalüüs) püsiva ravivastusega patsientide osakaal

	Kõik patsiendid N=105		Hüpoteesi test	
	n (%)	95% CI	p- väärtsus	Hüpoteesi kummutamine
Aste 1: Patsiendid, kes saavutasid vähemalt ühel korral trombotsüütide väärtuse $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4...91,0)		
Aste 2: Patsiendid, kes säilitasid stabiilse trombotsüütide väärtuse kahe kuu jooksul pärast $100\ 000/\mu\text{l}$ väärtuse saavutamist ($<70\ 000/\mu\text{l}$ väärtusi analüüsides ei olnud)	65 (61,9)	(51,9...71,2)		
Aste 3: Patsiendid, kellel eltrombopaagi annuse vähendamise ajal kuni ravi katkestamiseni püsis trombotsüütide väärtus $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	44 (41,9)	(32,3...51,9)		
Aste 4: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus kuni 12. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	32 (30,5)	(21,9...40,2)	<0,0001*	Jah
Aste 5: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus 12. kuust 24. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	20 (19,0)	(12,0...27,9)		

N: patsientide koguarv ravirühmas. See on protsendi (%) arvutamise tehes nimetaja.

n: Patsientide arv vastavas kategoorias.

Sagedusjaotuse 95% CI arvutati Clopperi-Pearsoni täpse meetodiga. Clopperi-Pearsoni testi kasutati selleks, et kontrollida, kas ravile vastanute osakaal oli $>15\%$. Esitatakse CI ja p-väärtused

* Näitab (ühepoolset) statistilist olulisust 0,05 tasemel.

Ravivastuse analüüsi tulemused aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest

N=105 patsiendil viidi läbi *ad-hoc* analüüs aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest, et hinnata ravivastust eltrombopaagile nelja erineva ITP kategooria lõikes aja järgi alates diagnoosist (äsja diagnoositud ITP <3 kuud, püsiv ITP 3... <6 kuud, püsiv ITP 6... ≤ 12 kuud ja krooniline ITP >12 kuud). 49% patsientidel (n=51) oli ITP diagnoos <3 kuu, 20% (n=21) oli 3... <6 kuud, 17% (n=18) 6... ≤ 12 kuud ja 14% (n=15) >12 kuud.

Vaheandmete kuupäevani (22. oktoober 2021) said patsiendid eltrombopaagi mediaanse ajaga (Q1-Q3) 6,2 kuud (2,3...12,0 kuud). Mediaanne (Q1-Q3) uuringueelne trombotsüütide arv oli $16\ 000/\mu\text{l}$ (7800...28 000/ μl).

Trombotsüütide arvu vastus, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 84% (95% CI: 71...93%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 91% (95% CI: 70...99%) ja 94% (95% CI: 73...100%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Täieliku ravivastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 75% (95% CI: 60...86%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 76% (95% CI: 53...92%) ja 72% (95% CI: 47...90%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Püsiva vastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 järjestikusel hindamisel 8-st abiravimit vajamata uuringu esimese 6 kuu jooksul, oli 71% (95% CI: 56...83%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 81% (95% CI: 58...95%) ja 72% (95% CI: 47...90,3%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 80% (95% CI: 52...96%) kroonilise ITP patsientidel.

WHO verejooksu skaala (WHO Bleeding Scale) hinnangul ulatus äsja diagnoosi saanud ja püsiva ITP diagnoosiga patsientide proportsioon 4. nädalal alates 88% kuni 95% võrreldes 37% kuni 57% uuringueelselt. Kroonilise ITP patsientidel oli see 93% võrreldes 73% uuringueelselt.

Eltrombopaagi ohutus oli püsiv kõikide ITP kategooriate lõikes ja kooskõlas selle teadaoleva ohutusprofiiliga.

Eltrombopaagi ja teisi ravivõimalusi (nt splenektoomia) võrdlevaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda eltrombopaagi pikaajalise ravi ohutust.

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi ohutust ja efektiivsust lastel hinnati kahes kliinilises uuringus.

TRA115450 (PETIT2):

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli püsiv ravivastus, mida defineeriti kui patsientide osakaal, kellel võrdluses platseeboga tekkis ravivastus eltrombopaagile ning trombotsüütide arv oli $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 nädalal 8-st (abiravimit vajamata), mõõdetuna topeltpimendatud randomiseerimisperioodi nädalatel 5 kuni 12. Patsiendid olid kroonilise ITP diagnoosiga ja ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal või meditsiinilistel põhjustel ei olnud võimalik jätkata teise ITP raviga ning kelle trombotsüütide arv oli $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Üheksakümmend kaks patsienti randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi (n=63) või platseeborühma (n=29). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (40%) võrreldes platseeborühmaga (3%) (riskisuhe: 18,0 [95% CI: 2,3...140,9]; $p < 0,001$), see tulemus oli kõigis kolmes vanusekohordis sarnane (tabel 7).

Tabel 7 Trombotsüütide püsiva ravivastuse määr vanusekohortide järgi ITP-ga lastel

	Eltrombopaag n/N (%) [95% CI]	Platseebo n/N (%) [95% CI]
Kohort 1 (12 kuni 17 aastat)	9/23 (39%) [20...61%]	1/10 (10%) [0...45%]
Kohort 2 (6 kuni 11 aastat)	11/26 (42%) [23...63%]	0/13 (0%) [Ei kohaldata]
Kohort 3 (1 kuni 5 aastat)	5/14 (36%) [13...65%]	0/6 (0%) [Ei kohaldata]

Randomiseerimisperioodil vajas abiravimit statistiliselt oluliselt vähem eltrombopaagiga ravitud patsiente võrreldes platseeboga (19% [12/63] vs 24% [7/29], $p = 0,032$).

Enne uuringu algust teatasid mis tahes verejooksudest (WHO 1...4. raskusaste) 71% patsientidest eltrombopaagi rühmas ja 69% platseeborühmas. 12. nädalaks vähenes eltrombopaagi rühmas verejooksudest teatamine poole võrra võrreldes ravieelsega (36%). Platseeborühmas teatasid 12. nädalal verejooksudest 55% patsientidest.

Ainult uuringu avatud faasis lubati patsientidel vähendada või katkestada ITP ravi, mis oli patsiendile määratud enne uuringu algust ning 53% (8/15) patsientidest said vähendada (n=1) või katkestada (n=7) varasema ITP ravi, milleks olid peamiselt glükokortikosteroidid, sealjuures vajamata abiravimit.

TRA108062 (PETIT):

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid trombotsüütide arvu $\geq 50000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral randomiseerimisperioodi nädalate 1 kuni 6 jooksul. Patsientidel diagnoositi ITP vähemalt 6 kuud tagasi ja nad ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal ning nende trombotsüütide arv oli $<30\,000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Patsiendid randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi ($n=45$) või platseeborühma ($n=22$). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (62%) võrreldes platseeborühmaga (32%) (riskisuhe: 4,3 [95% CI: 1,4...13,3]; $p = 0,011$).

PETIT 2 uuringus esines 20 nädalal 24-st ja PETIT uuringus 15 nädalal 24-st püsiv ravivastus 50%-l esialgse ravivastusega patsientidest.

Kroonilise C-hepatiidiga seotud trombotsütopeenia uuringud

Eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust trombotsütopeeniaga HCV infektsiooniga patsientide ravis hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. ENABLE 1 uuringus kasutati antiviraalseks raviks alfa-2a-peginterferooni koos ribaviriiniga ja ENABLE 2 uuringus kasutati alfa-2b-peginterferooni koos ribaviriiniga. Patsiendid ei saanud otseselt toimivaid antiviraalseid aineid. Mõlemasse uuringusse kaasati patsiendid, kellel trombotsüütide arv oli $<75\,000/\mu\text{l}$ ning nad jaotati gruppidesse vastavalt trombotsüütide arvule ($<50\,000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ kuni $<75\,000/\mu\text{l}$), skriinides HCV RNA ($<800\,000$ IU/ml ja $\geq 800\,000$ IU/ml), ja HCV genotüüpe (genotüüp 2/3, ja genotüüp 1/4/6).

Haiguse näitajad algtasemel olid mõlemas uuringus sarnased ning vastasid kompenseeritud tsirroosiga HCV patsientide populatsioonile. Enamusel patsientidest oli HCV genotüüp 1 (64%) ning sidekoestunud fibroos/tsirroos. 31% patsientidest oli saanud eelneval HCV ravi, peamiselt pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Algtaseme trombotsüütide arvu mediaan oli $59\,500/\mu\text{l}$ mõlemas ravirühmas: 0,8%, 28% ja 72% uuringusse kaasatud patsientidest oli trombotsüütide arv vastavalt $<20\,000/\mu\text{l}$, $<50\,000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Uuringud koosnesid kahest faasist – antiviraalse ravi eelne faas ja antiviraalse ravi faas. Antiviraalse ravi eelses faasis said patsiendid avatud disainiga eltrombopaagi, et suurendada trombotsüütide arvu kuni $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus ja $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus. Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv ($\geq 90\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus või $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus) saavutati mediaanse ajaga 2 nädalat.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks mõlemas uuringus oli püsiv viroloogiline vastus (SVR), mida defineeriti kui protsent patsientidest, kellel HCV-RNA ei olnud määratav 24ndal nädalal pärast planeeritud raviperioodi lõpetamist.

Mõlemas uuringus saavutas SVR'i märkimisväärselt suurem osa patsientidest, keda raviti eltrombopaagiga ($n=201$, 21%) võrreldes platseebot saanutega ($n=65$, 13%) (vt tabel 8). SVR'i saavutanud patsientide osa oli parem kõigis alagruppides randomiseerimise kihtides (algtaseme trombotsüütide arv ($<50\,000$ vs $>50\,000$), viiruse hulk ($<800\,000$ IU/ml vs $\geq 800\,000$ IU/ml) ja genotüüp (2/3 vs 1/4/6)).

Tabel 8 HCV patsientide viroloogiline vastus ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus

	Koondandmed		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patsiendid, kes saavutavad eesmärgiks seatud trombotsüütide arvu ja alustavad antiviraalse raviga ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo
Patsientide koguarv, kes alustavad antiviraalse ravi faasi	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% patsientidest, kes saavutavad viroloogilise vastuse					
Üldine SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA genotüüp</i>						
Genotüüp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotüüp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumiini tasemed^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD skoor^f</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

^a Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooniga (180 mikrogrammi üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüüpidele 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1200 mg ööpäevas suukaudselt, kaheks annuseks jagatuna)

^b Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga (1,5 mikrogrammi/kg üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüübile 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1400 mg suukaudselt kaheks annuseks jagatuna)

^c Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv oli $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus ja $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus. ENABLE 1 uuringus randomiseeriti 682 patsienti antiviraalse ravi faasi, kuid 2 patsienti keeldusid osalemisest enne antiviraalse ravi alustamist.

^d p-väärtus <0,05 eltrombopaa *versus* platseebo

^e 64% patsientidest, kes osalesid ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus, oli genotüüp 1

^f *Post-hoc* analüüs

Uuringute teised sekundaarsed tulemused sisaldasid järgmist: võrreldes platseeboga katkestas märkimisväärselt vähem eltrombopaa ravitud patsiente antiviraalse ravi (45% vs 60%, $p = <0,0001$). Võrreldes platseeboga ei vajanud suurem proportsioon eltrombopaa ravitud patsiente mingisugust antiviraalse ravimi annuse vähendamist (45% vs 27%). Eltrombopaa-ravi pikendas ja vähendas peginterferooni annuse vähendamisi.

Raske aplastiline aneemia

Eltrombopaagi uuriti ühe uuringuharuga ühekeskuselises avatud uuringus, kuhu oli kaasatud 43 raske aplastilise aneemiaga patsienti, kellel esines ravile allumatu trombotsütoopenia vähemalt ühe eelnenud immunosupressiivse raviga ning kelle trombotsüütide arv oli $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

Enamikul patsientidest ehk 33-l (77%) oli „primaarne ravile allumatu haigus“ ehk definitsiooni järgi puudus varasem arvestatav ravivastus immunosupressiivsele ravile. Ülejäänud 10-l patsiendil ei tekkinud varasemale ravile piisavat ravivastust trombotsüütide osas. Kõik 10 osalenut olid saanud eelnevalt vähemalt 2 immunosupressiivset ravi ning 50% olid saanud eelnevalt vähemalt 3 immunosupressiivset ravi. Välja jäeti patsiendid, kellel oli diagnoositud Fanconi aneemia, asjakohasele ravile allumatu infektsioon, PNH rakuklooni osakaal neutrofiilide hulgas $\geq 50\%$.

Ravile eelnenud trombotsüütide mediaanne arv oli $20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiin 8,4 g/dl, neutrofiilide koguarv (ANC) $0,58 \times 10^9/\text{l}$ ja retikulotsüütide koguarv $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Kaheksakümmend kuus protsenti patsientidest sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ning 91% patsientidest sõltusid trombotsüütide ülekannetest. Enamik patsiente (84%) oli eelnevalt saanud 2 immunosupressiivset ravi. Kolmel patsiendil esinesid enne ravi tsütogeneetilised kõrvalekalded.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline vastus hinnatuna pärast 12-nädalast eltrombopaag-ravi. Hematoloogiline ravivastus kinnitati, kui üks või rohkem järgmistest kriteeriumitest kehtis: 1) trombotsüütide arv suurenes $20\,000/\mu\text{l}$ võrreldes ravieelsega või trombotsüütide arv püsib stabiilsena, olles sõltumatu ülekannetest vähemalt 8 nädala jooksul; 2) hemoglobiinisisalduse suurenemine $>1,5\text{g/dl}$ või erütrotsüütide ülekannete vähenemine ≥ 4 ühiku võrra 8 järjestikusel nädalal; 3) neutrofiilide koguarvu suurenemine 100% võrra või neutrofiilide koguarvu suurenemine $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Hematoloogilise ravivastuse määr oli 40% (17/43 patsiendist; 95% CI 25...56); enamasti esines ravivastus ühe vererakutüübi osas (13/17, 76%), samas oli 12. nädalaks tekkinud 3 patsiendil ravivastus kahe vererakutüübi osas ning 1 patsiendil kolme vererakutüübi osas. Ravi eltrombopaagiga katkestati, kui 16. nädalaks ei olnud tekkinud hematoloogilist ravivastust ega sõltumatust vereülekannetest. Ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid ravi uuringu jätkufaasis. Jätkufaasi kaasati kokku 14 patsienti. Nendest üheksa saavutasid ravivastuse mitme vererakutüübi osas, 4 patsienti 9-st jätkasid ravi ning 5 vähendasid eltrombopaag-ravi ning suutsid säilitada ravivastuse (mediaanne aeg: 20,6 kuud, vahemik: 5,7...22,5 kuud). Ülejäänud 5 patsienti katkestasid ravi, nendest kolm tuisistumise tõttu 3. kuu jätku-uuringu visiidil.

Eltrombopaag-ravi ajal saavutas 59% (23/39) sõltumatuse trombotsüütide ülekannetest (28 päeva ilma trombotsüütide ülekanneteta) ning 27% (10/37) saavutas sõltumatuse erütrotsüütide ülekannetest (56 päeva ilma erütrotsüütide ülekanneteta). Pikim trombotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse mittesaavutanute hulgas 27 päeva (mediaan). Pikim trombotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse saavutanute hulgas 287 päeva (mediaan). Pikim erütrotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse mittesaavutanute hulgas 29 päeva (mediaan). Pikim erütrotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse saavutanute hulgas 266 päeva (mediaan).

Üle 50% ravivastuse saajatest, kes olid ravile eelnevalt sõltuvad vereülekannetest, vähenes nii trombotsüütide kui erütrotsüütide ülekannete vajadus $>80\%$ võrreldes ravieelsega.

Seniste tulemustega on kooskõlas esmased tulemused täiendavast uuringust (uuring ELT116826), mis on käimasolev mitterandomiseeritud II faasi avatud uuringu raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kelle haigus ei ole ravile allunud. Piiratud andmed on saadud planeeritud 60 patsiendi asemel 21 patsiendilt, kellest 52% saavutasid 6. kuuks hematoloogilise ravivastuse. 45%-l patsientidest teatati ravivastusest mitme vererakutüübi osas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika

Uuringutes TRA100773A ja TRA100773B osalenud 88 ITP-ga patsiendilt saadud andmeid eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera kohta kombineeriti populatsiooni farmakokineetilises analüüsis osalenud 111 tervelt täiskasvanud patsiendilt saadud andmetega. Eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused ITP patsientidel on toodud tabelis 9.

Tabel 9 Eltrombopaagi püsiseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) ITP-ga täiskasvanutel

Eltrombopaagi annus, üks kord ööpäevas	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , µg.h/ml	C_{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39...58)	3,78 (3,18...4,49)
50 mg	34	108 (88...134)	8,01 (6,73...9,53)
75 mg	26	168 (143...198)	12,7 (11,0...14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmete põhjal.

Eltrombopaagi plasma kontsentratsiooni-aja andmed, mis koguti III faasi uuringutesse TPL103922/ENABLE 1 ja TPL108390/ENABLE 2 kaasatud 590 HCV'ga patsiendilt, kombineeriti andmetega, mis saadi HCV'ga patsientidelt II faasi uuringust TPL102357 ja tervelt täiskasvanud isikutelt populatsiooni farmakokineetika analüüsist. Plasma eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused III faasi uuringutesse kaasatud HCV patsientidel on toodud iga uuritud annuse kohta tabelis 10.

Tabel 10 Eltrombopaagi püsiseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) kroonilise HCV-ga patsientidel

Eltrombopaagi annus (1 kord ööpäevas)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109...128)	6,40 (5,97...6,86)
50 mg	119	166 (143...192)	9,08 (7,96...10,35)
75 mg	45	301 (250...363)	16,71 (14,26...19,58)
100 mg	96	354 (304...411)	19,19 (16,81...21,91)

Andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused põhinevad populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmetel iga patsiendi kõrgeimal annusel.

Imendumine ja biosaadavus

Pärast suukaudset manustamist saabub eltrombopaagi maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...6 tunni möödudes. Eltrombopaagi manustamisel koos antatsiidide või teiste polüvalentseid katioone sisaldavate toodetega (nagu piimatooted ja mineraalainete preparaadid) väheneb oluliselt eltrombopaagi ekspositsioon (vt lõik 4.2). Suhtelise biosaadavuse uuringus täiskasvanutel oli suukaudse suspensiooni plasma $AUC_{(0-\infty)}$ 22% suurem võrreldes õhukese polümeerikattega tableti vormiga. Eltrombopaagi absoluutne suukaudne biosaadavus inimestel ei ole kindlaks tehtud. Uriiniga eritumise ja metaboliitide väljaheitega eritumise põhjal on ravimiga seotud materjali imendumine pärast eltrombopaagi lahuse ühekordse 75 mg annuse suukaudset manustamist hinnanguliselt vähemalt 52%.

Jaotumine

Eltrombopaag seondub suurel määral inimese plasmavalkudega (>99,9%), peamiselt albumiiniga. Eltrombopaag on BCRP substraat, kuid ei ole P-glükoproteiini või OATP1B1 substraat.

Biotransformatsioon

Eltrombopaag metaboliseerub peamiselt lõhustumise, oksüdatsiooni ja konjugatsiooni teel glükuroonhappe, glutatiooni või tsüsteiiniga. Radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringus inimestel moodustas ravim ligikaudu 64% plasma radioaktiivse süsiniku AUC_{0-∞}-st. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP1A2 ja CYP2C8 vastutavad eltrombopaagi oksüdatiivse metabolismi eest. Uridiindifosoglükuronüültransferaas UGT1A1 ja UGT1A3 vastutavad glükuronisatsiooni eest ning seedetrakti alumise osa bakterid võivad olla vastutavad lõhustumise eest.

Eritumine

Imendunud eltrombopaag metaboliseerub ulatuslikult. Eltrombopaagi peamine eritumistee on roojaga (59%) ning 31% annusest leidub uriini metaboliitidena. Muutumatu kujul eltrombopaagi uriinis ei leidu. Roojaga erituv muutumatu kujul eltrombopaag moodustab umbes 20% annusest. Eltrombopaagi plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 21...32 tundi.

Farmakokineetilised koostoimed

Inimestel läbi viidud radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringu põhjal on glükuronisatsioonil vähemtähtis roll eltrombopaagi metabolismis. Inimese maksa mikrosoomide uuringute põhjal on UGT1A1 ja UGT1A3 eltrombopaagi glükuronisatsiooni eest vastutavad ensüümid. *In vitro* oli eltrombopaag mitme UGT ensüümi inhibiitor. Glükuronisatsiooniga seotud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest üksikute UGT ensüümide osalus eltrombopaagi glükuronisatsioonis on piiratud.

Ligikaudu 21% eltrombopaagi annusest võib läbida oksüdatiivse metabolismi. Inimese maksa mikrosoomide uuringud tegid kindlaks CYP1A2 ja CYP2C8 eltrombopaagi oksüdatsiooni eest vastutavate ensüümidena. *In vitro* ja *in vivo* andmete põhjal ei inhibeerigi ega indutseeri eltrombopaag CYP ensüüme (vt lõik 4.5).

In vitro uuringud näitavad, et eltrombopaag on OATP1B1 transportsüsteemi inhibiitor ja BCRP transportsüsteemi inhibiitor ning eltrombopaagi toime suurenes kliinilises koostoimeuuringus OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ekspositsioon (vt lõik 4.5). Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes soovitati statiinide annuse 50% vähendamist.

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

In vitro uuringud on näidanud, et eltrombopaag ei ole orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi OATP1B1, substraat, kuid on selle transporteri inhibiitor (IC₅₀ väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]). *In vitro* uuringud on näidanud ka seda, et eltrombopaag on rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat ja inhibiitor (IC₅₀ väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 32...36% madalam ja raske neerukahjustusega patsientidel 60% madalam kui tervetel vabatahtlikel. Neerukahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seonduvata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni häirega patsiendid peavad eltrombopaagi kasutama ettevaatusega ja neid tuleb hoolikalt jälgida, näiteks mõõtes seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüsi (vt lõik 4.2). Nii mõõduka kui raske neeru- ja maksafunktsioonihäirega patsientidel ei ole eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust veel välja selgitatud.

Maksakahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist maksakahjustusega täiskasvanud patsientidele. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge maksakahjustusega patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 41% kõrgem ning mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel 80...93% kõrgem kui tervetel vabatahtlikel. Maksakahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seonduvata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni.

Maksakahjustuse mõju hindamiseks eltrombopaagi farmakokineetikale pärast ravimi korduvat manustamist kasutati populatsioonifarmakokineetilist analüüsi 28-l tervel täiskasvanul ja 714-l maksafunktsioonihäirega patsiendil (673 HVC-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti). 714-st patsiendist oli 642 kerge maksakahjustusega, 67 mõõduka maksakahjustusega ja 2 raske maksakahjustusega. Tervete vabatahtlikega võrreldes olid kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 87...110% kõrgemad ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 111% (95% CI: 45...283%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused plasmas ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli ligikaudu 183% (95% CI: 90...459%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused plasmas.

Seetõttu ei soovitata eltrombopaagi kasutada maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) ITP patsientidel välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.4). HCV patsientidel tuleb eltrombopaag-ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Rass

Ida-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervel täiskasvanul (31 Ida-Aasiast) ja 88 ITP patsiendil (18 Ida-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-Aasia päritoluga ITP patsientidel $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 49% kõrgemad kui mitte-Ida-Aasia päritoluga patsientidel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Ida-/Kagu-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HCV-ga patsiendil (145 Ida-Aasiast ja 69 Kagu-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidel eltrombopaagi $AUC(0-\tau)$ väärtused ligikaudu 55% kõrgemad kui mitte-mongoliidse rassi esindajatel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Sugu

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervet täiskasvanul (14 naist) ja 88 ITP patsiendil (57 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid naissoost ITP patsientidel $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 23% kõrgemad kui meespatsientidel, ilma kehakaalu erinevuste järgi kohandamiseta.

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HCV-ga patsiendil (260 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal oli naissoost HCV patsientidel $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 41% kõrgemad kui meespatsientidel.

Vanus

Vanuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati farmakokineetika populatsioonianalüüsi alusel - 28 tervet isikut, 673 HCV-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti, kes olid vanusevahemikus 19...74-aastat. Üle 75-aastaste patsientide kohta eltrombopaagi kasutamise farmakokineetilised andmed puuduvad. Eeldatavale mudelile tuginedes on eakatel (≥ 65 -aastased) patsientidel ligikaudu 41% kõrgem eltrombopaagi kontsentratsioon plasmas $AUC_{(0-\tau)}$ kui noorematel patsientidel (vt lõik 4.2).

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi farmakokineetikat hinnati 168 ITP-ga lapsel, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas kahes uuringus, TRA108062/PETIT ja TRA115450/PETIT-2. Eltrombopaagi näiv plasmakliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) suurenes kehamassi suurenedes. Rassi ja soo mõju eltrombopaagi näivale plasmakliirensile CL/F oli lastel ja täiskasvanutel vastavuses. Ida-/Kagu-Aasia päritoluga ITP-ga lastel oli ligikaudu 43% suurem eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused võrreldes mitte-mongoliidsete patsientidega. Naissoost ITP-ga lastel oli ligikaudu 25% suurem eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ võrreldes meessoost patsientidega.

Eltrombopaagi farmakokineetilised omadused ITP-ga lastel on tabelis 11.

Tabel 11 Püsi kontsentratsiooni faasi eltrombopaagi farmakokineetilised omaduste geomeetriselised keskmised (95% CI) ITP-ga lastel (manustamine 50 mg üks kord ööpäevas)

Vanus	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
12 kuni 17 aastat (n = 62)	6,80 (6,17...7,50)	103 (91,1...116)
6 kuni 11 aastat (n = 68)	10,3 (9,42...11,2)	153 (137...170)
1 kuni 5 aastat (n = 38)	11,6 (10,4...12,9)	162 (139...187)

Andmed on esitatud geomeetriselise keskmisena (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} põhinevad populatsiooni farmakokineetilisele *post-hoc* hinnangule

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia ja korduva annuse toksilisus

Ainulaadse spetsiifilisuse tõttu TPO retseptori suhtes ei stimuleeri eltrombopaag trombotsüütide tootmist hiirtel, rottidel või koertel. Seetõttu ei näita nendelt loomadelt saadud andmed täielikult võimalikke eltrombopaagi farmakoloogiaga seotud kõrvaltoimeid inimestel, kaasa arvatud reproduktsiooni- ja kartsinogeensuse uuringud.

Närilistel leiti raviga seotud katarakte, mis olid annusest ja ajast sõltuvad. Katarakte täheldati hiirtel pärast 6-nädalast ja rottidel pärast 28-nädalast ravi ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ≥ 6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas. Kui ekspositsiooni väärtused olid hiirtel ja rottidel ≥ 4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal, ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas, täheldati katarakte vastavalt pärast 13-nädalast ja 39-nädalast ravi. Mittetalutavate annuste juures, mida manustati pesast võõrutamata noortele rottidele päeval 4...32 (manustamisperioodi lõpul ligikaudu vastav 2-aastasele lapsele), täheldati silma hägustumist (histoloogiat ei tehtud), kui kliiniline ekspositsioon oli 9 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist manustades 75 mg/ööpäevas, AUC põhjal. Noortel rottidel ei täheldatud talutavate annuste manustamisel katarakte, kui kliiniline ekspositsioon oli 5 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist, AUC põhjal. Katarakte ei ole täheldatud täiskasvanud koertel pärast 52-nädalast ravi (2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga lastel ja täiskasvanud patsientidel annusel 75 mg/päevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.).

Neerutorukeste kahjustust täheldati kuni 14 päeva kestnud uuringutes hiirtel ja rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mida üldiselt seostati haigestumuse ja suremusega. Neerutorukeste kahjustust täheldati ka 2-aastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel, kellele manustati annuseid 25, 75 ja 150 mg/kg/ööpäevas. Toime oli vähem tõsine väiksemate annuste puhul ning seda iseloomustasid erinevad regeneratiivsed muutused. Väikseima annuse manustamise järgselt oli ekspositsioon 1,2 või 0,8 korda suurem täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 0,6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.. Toimet neerudele ei täheldatud rottidel pärast 28 nädalat ja koertel pärast 52 nädalat ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad ning võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Hepatotsüütide degeneratsiooni ja/või nekroosi, millega sageli kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, täheldati hiirtel, rottidel ja koertel annuste kasutamisel, mida seostati haigestumuse ja suremusega või mis olid halvasti talutavad. Toimet maksale ei täheldatud ravimi pikaajalisel manustamisel rottidele (28 nädalat) või koertele (52 nädalat) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt kuni 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad või võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Halvasti talutavate annuste kasutamisel rottidel ja koertel (>10 või 7 korra suuremad maksimaalsest ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja >4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) täheldati lühiajalistes uuringutes retikulotsüütide arvu vähenemist ja regeneratiivset luuüdi erütroidset hüperplaasiat (ainult rottidel). Märkimisväärseid toimeid erütrotsüütide massile või retikulotsüütide arvule ei täheldatud pärast ravimi manustamist kuni 28 nädala jooksul rottidele, 52 nädala jooksul koertele ning 2 aasta jooksul hiirtele ja rottidele maksimaalselt talutavate annuste kasutamisel, mis olid 2...4 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja ≤ 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Endosteaalset hüperostoosi täheldati 28-nädalases toksilisuse uuringus rottidel, kellel kasutati mittetalutavat annust 60 mg/kg/ööpäevas (6 korda või 4 korda suurem ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Luumuutusi ei täheldatud hiirtel ega rottidel pärast ravimi kasutamist kogu eluea (2 aasta) vältel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Eltrombopaa ei olnud kartsinogeenne hiirtel annustes kuni 75 mg/kg/ööpäevas ja rottidel annustes kuni 40 mg/kg/ööpäevas (ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Eltrombopaa ei olnud mutageenne ega klastogeenne bakteriaalse mutatsiooni testis ega kahes *in vivo* testis rottidel (mikrotuumade ja plaanivälise DNA sünteesi testid, 10 korda või 8 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 7 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.). *In vitro* hiirte lümfoomi testis oli eltrombopaa vähesel määral positiivne (mutatsioonide sageduse <3-kordne suurenemine). Need *in vitro* ja *in vivo* leiud näitavad, et eltrombopaa ei ole inimestel genotoksiline.

Reproduktiivtoksilisus

Eltrombopaa ei mõjutanud emasloomade fertiilsust, varajast embrüonaalset arengut ega embrüo/loote arengut rottidel annustes kuni 20 mg/kg/ööpäevas (2 korda suuremad väärtused ITP-ga täiskasvanud inimestel või noorukitel (12...17 aastat) saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Toime embrüo/loote arengule puudus ka küülikutel annustes kuni 150 mg/kg/ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (0,3 kuni 0,5 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Kuid emasloomale toksilise annuse 60 mg/kg/ööpäevas (6 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) manustamisel rottidele seostati eltrombopaa-ravi embrüo letaalsuse (suurenenud implantatsioonieelne ja -järgne kaotus), loote kehakaalu ja tiine emaka kaalu vähenemisega emasloomade viljakuse uuringus ning kaelaroiete madala esinemissageduse ja loote kehakaalu langusega embrüo/loote arengu uuringus. Eltrombopaa ei tohib raseduse ajal kasutada ainult siis kui oodatav kasu emale kaalub üles potentsiaalsed kaasuvad riskid lootele (vt lõik 4.6). Eltrombopaa ei mõjutanud isasloomade viljakust rottidel annustes kuni 40 mg/kg/ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei leitud soovimatuid toimeid tiinusele, poegimisele või imetamisele F_0 emastel rottidel emasloomale mittetoksiliste annuste kasutamisel (10 ja 20 mg/kg/ööpäevas) ning toimet järglaset (F_1) kasvule, arengule, neurokäitumuslikule või reproduktiivsele funktsioonile. Eltrombopaa leiti kõikide F_1 rotipoegade plasmas kogu 22-tunnise proovivõtmise perioodi jooksul pärast ravimpreparaadi manustamist F_0 emasloomadele, mis näitab, et tõenäoline oli rotipoegade kokkupuude eltrombopaa rinnapiima kaudu.

Fototoksilisus

In vitro uuringud eltrombopaagiga näitavad võimalikku fototoksilisuse riski; siiski puudusid närilistel naha fototoksilisuse (10 või 7 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 5 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) või silmade fototoksilisuse ilmingud (≥ 4 korda suuremate väärtuste puhul inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga täiskasvanud patsientidel või lastel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Lisaks ei ilmnenu 36 osalejaga läbi viidud kliinilise farmakoloogia uuringus valgustundlikkuse suurenemist pärast 75 mg eltrombopaagi manustamist. Seda mõõdeti hilise fototoksilisuse indeksi abil. Sellele vaatamata ei saa enne spetsiifilise prekliinilise uuringu teostamist välistada võimalikku fotoallergia riski.

Uuringud noorloomadel

Mittetalutavates annustes enne ravist võõrutamist täheldati rottidel silma hägustumist. Talutavates annustes ei täheldatud silma hägustumist (vt ülal alalõiku „Ohutusfarmakoloogia ja korduva annuse toksilisus“). Kokkuvõtteks, võttes arvesse AUC-1 põhinevaid ekspositsioonipiire, ei saa lastel eltrombopaagiga seotud katarakte välistada. Ükski leid noortelt rottidelt ei viita eltrombopaagravi suuremale toksilisusele, kui võrrelda ITP-ga lapsi ja täiskasvanuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400 (E1521)
Polüsorbaat 80 (E433)
Titaandioksiid (E171)

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Makrogool 400 (E1521)
Polüsorbaat 80 (E433)
Titaandioksiid (E171)

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)
Makrogool 400 (E1521)
Titaandioksiid (E171)

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Tableti sisu

Magneesiumstearaat
Mannitool (E421)
Mikrokristalliline tselluloos
Povidoon
Naatriumtärklisglükolaat

Tableti kate

Hüpromelloos (E464)
Punane raudoksiid (E172)
Must raudoksiid (E172)
Makrogool 400 (E1521)
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Õhukese polümeerikattega tabletid

Alumiiniumblistrid (PA/Alu/PVC/Alu) karbis, mis sisaldab 14 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti, ja multipakendid, mis sisaldavad 84 (kolm 28 tabletiga pakendit) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. märts 2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile (*eltrombopagum*).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudse suspensiooni pulber.

Punakaspruun kuni kollane pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Revolade on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenia raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Revolade on näidustatud primaarse immuuntrombotsütopeenia raviks 1-aastastele ja vanematele lapspatsientidele, kellel on haiguse diagnoosimisest möödas vähemalt 6 kuud ja kes ei allu muule ravile (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Revolade on näidustatud kroonilise C-hepatiidi viirusinfektsiooniga täiskasvanud patsientidele trombotsütopeenia raviks, kus trombotsütopeenia tase on interferoonil-põhineva optimaalse ravi alustamise või selle säilitamist piirav peamine takistav tegur (vt lõigud 4.4 ja 5.1).

Revolade on näidustatud omandatud raske aplastilise aneemiaga täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei ole allunud eelnevalt immunosupressiivsele ravile või kes on saanud varasemalt intensiivset ravi ning kellele ei sobi vereloome tüvirakkude siirdamine (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi eltrombopagiga peab alustama ja toimuma hematoloogiliste haiguste ja kroonilise C-hepatiidi ja selle komplikatsioonide ravikogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

Eltrombopagi annustamine on individuaalne sõltuvalt patsiendi trombotsüütide arvust. Eltrombopag-ravi eesmärk ei ole trombotsüütide arvu normaliseerimine.

Suukaudse lahuse pulbri korral võib eltrombopagi plasmakontsentratsioon olla suurem kui tablettide kasutamisel (vt lõik 5.2). Ravimvormi muutmisel tablettidelt suukaudsele suspensioonile ja vastupidi, tuleb 2 nädala jooksul igapäevaselt jälgida trombotsüütide arvu.

Immuunne (primaarne) trombotsütopeenia

Trombotsüütide arvu hoidmiseks tasemel $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ tuleb kasutada eltrombopaagi väikseimat annust. Annuse korrigeerimisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest. Eltrombopaagi ei tohi kasutada trombotsüütide arvu normaliseerimiseks. Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1...2 nädalat pärast ravi algust eltrombopaagiga ning langenud 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Täiskasvanud ja lapsed vanuses 6 kuni 17 aastat

Eltrombopaagi soovitatav algannus on 50 mg üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel tuleb ravi alustada eltrombopaagi väiksema annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses 1 kuni 5 aastat

Eltrombopaagi soovitatav algannus on 25 mg üks kord ööpäevas.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Pärast eltrombopaagiga ravi alustamist tuleb annust korrigeerida, et saavutada ja säilitada trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, mis on vajalik verejooksuriski vähendamiseks. Mitte ületada annust 75 mg ööpäevas.

Kogu ravi kestel eltrombopaagiga tuleb regulaarselt teha kliinilis-hematoloogilised analüüsid ja maksafunktsiooni testid ning muuta eltrombopaagi annustamisskeemi trombotsüütide arvu põhjal, nagu on toodud tabelis 1. Eltrombopaag-ravi ajal tuleb kord nädalas kontrollida täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja teha perifeerse vere äigepreparaat, kuni on saavutatud stabiilne trombotsüütide arv ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 4 nädalat). Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere äigepreparaati hinnata kord kuus.

Tabel 1 Eltrombopaagi annuse kohandamine primaarse immuunse trombotsütopeeniaga (primary immune thrombocytopenia, ITP) patsientidel

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
<50 000/ μl pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 75 mg ööpäevas*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kuni $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Kasutada eltrombopaagi ja/või samaaegselt kasutatava ITP ravi väikseimat trombotsüütide arvu säilitamiseks vajalikku annust, mis hoiab ära või vähendab verejooksu teket.
>150 000/ μl kuni $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevate annuse kohandamiste toimet [♦] .
>250 000/ μl	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korrani nädalas. Kui trombotsüütide arv on $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra.

* Patsientide korral, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti, suurendada annust 25 mg-ni üks kord ööpäevas.

♦ Patsientide korral, kes võtavad 25 mg eltrombopaagi üks kord ööpäevas, tuleb kaaluda annust 12,5 mg üks kord ööpäevas või teise võimalusena annust 25 mg eltrombopaagi ülepäeviti.

Eltrombopaagi võib manustada lisaks teistele ITP ravimitele. Meditsiinilise vajaduse korral tuleb muuta samaaegselt kasutatavate ITP ravimite annustamisskeemi, et vältida ravi ajal eltrombopaagiga trombotsüütide arvu ülemäärast tõusu.

Oodata tuleb vähemalt 2 nädalat, et hinnata annuse kohandamise mõju patsiendi trombotsüütide vastusele, enne kui kaaluda uut annuse kohandamist.

Tavapäraseks eltrombopaaži annuse kohandamiseks vähendatakse või suurendatakse ravimi annust 25 mg võrra üks kord ööpäevas.

Ravi lõpetamine

Ravi eltrombopaažiga tuleb lõpetada, kui trombotsüütide arv ei ole pärast 4-nädalast ravi eltrombopaaži annusega 75 mg üks kord ööpäevas suurenenud tasemeni, millest piisab kliiniliselt olulise verejooksu vältimiseks.

Patsiente tuleb regulaarselt kliiniliselt hinnata ning ravi jätkamise otsuse teeb individuaalselt raviarst. Patsiente, kellel ei ole põrn eemaldatud, tuleb sealhulgas suhteliselt hinnata võrreldes splenektomiaga. Pärast ravi lõpetamist on võimalik trombotsütopeeniat taasteke (vt lõik 4.4).

Kroonilise C-hepatiidiga (HCV) seotud trombotsütopeenia

Kui eltrombopaaži antakse koos viirusevastaste ravimitega, tuleb ravimite väljakirjutamiseks tutvuda kõikide vastavate kaasuvate manustatavate ravimite täielike ravimi omaduste kokkuvõtete vastavate ohutusosalaste lõikude või kõrvaltoimega.

Kliinilistes uuringutes on trombotsüütide arv hakanud tõusma üldiselt 1 nädala jooksul peale eltrombopaaži-ravi alustamist. Eltrombopaaži-ravi eesmärk on saavutada antiviraalse ravi alustamiseks vajalik trombotsüütide minimaalne arv, mis oleks kooskõlas kliiniliste ravijuhistega. Antiviraalse ravi ajal on eesmärk hoida trombotsüütide arv tasemel, millega hoitakse ära hemorraagiliste komplikatsioonide risk (50 000...75 000/ μ l). Vältida tuleb trombotsüütide arvu $>75\ 000/\mu$ l. Eesmärgi saavutamiseks tuleb kasutada eltrombopaaži väikseimat annust. Annuse korrigeerimisel tuleb lähtuda trombotsüütide arvu vastusest.

Ravi alustamise skeem

Ravi tuleb alustada eltrombopaaži 25 mg annusega üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga HCV patsientidel või kerge maksafunktsiooni häire korral ei ole vaja annust korrigeerida (vt lõik 5.2).

Jälgimine ja annuse kohandamine

Et saavutada antiviraalse ravi alustamiseks eesmärgiks seatud trombotsüütide arv, tuleb eltrombopaaži annust vajadusel korrigeerida 25 mg kaupa iga 2 nädala järel. Enne antiviraalse ravi alustamist tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu. Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv väheneda, seetõttu tuleb eltrombopaaži annuse kohest korrigeerimist vältida (vt tabel 2).

Antiviraalse ravi ajal tuleb vajadusel eltrombopaaži annust korrigeerida, et vältida trombotsüütide vähenenud arvu tõttu peginterferooni annuse vähendamist, mis võib tekitada patsiendil verejooksu ohtu (vt tabel 2). Antiviraalse ravi ajal tuleb igal nädal kontrollida trombotsüütide arvu kuni saavutatakse stabiilne trombotsüütide arv, normaalne on see vahemikus 50 000...75 000/ μ l. Seejärel tuleb täisverepilti, kaasa arvatud trombotsüütide arvu ja perifeerse vere äigepreparaati hinnata kord kuus. Kui trombotsüütide arv ületab vajaliku väärtuse võib kaaluda igapäevase annuse vähendamist 25 mg kaupa. Toime ja annuse edasise vähendamise hindamiseks on soovitatav oodata 2 nädalat.

Mitte ületada eltrombopaaži annust 100 mg üks kord ööpäevas.

Tabel 2 Eltrombopaagi annuse kohandamine HCV patsientidel antiviraalse ravi ajal

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
50 000/ μ l pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 25 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 100 mg ööpäevas
$\geq 50\ 000/\mu$ l kuni $\leq 100\ 000/\mu$ l	Kasutada eltrombopaagi väikseimat annust, et vältida peginterferooni annuse vähendamist
$>100\ 000/\mu$ l kuni $\leq 150\ 000/\mu$ l	Vähendada ööpäevast annust 25 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevat annuste kohandamiste toimet*.
$>150\ 000/\mu$ l	Lõpetada eltrombopaagi kasutamine; tõsta trombotsüütide arvu määramise sagedust kahe korrani nädalas. Kui trombotsüütide arv on $\leq 100\ 000/\mu$ l, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 25 mg võrra*.

* Eltrombopaagi 25 mg üks kord ööpäevas võtvatele tuleb kaaluda ravi uuesti alustamisel annustamist 25 mg ülepäeviti.

♦ Antiviraalse ravi alustamisel võib trombotsüütide arv langeda, seega tuleb eltrombopaagi annuse kohesest vähendamisest hoiduda.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 2-nädalast eltrombopaag-ravi annusega 100 mg ei ole trombotsüütide arv tõusnud antiviraalse ravi alustamiseks vajaliku tasemeni, tuleb eltrombopaag-ravi lõpetada.

Antiviraalse ravi alustamisel tuleb eltrombopaag-ravi lõpetada kui teistsugune otsus ei ole õigustatud. Ravi lõpetamise vajaduse tingivad ka trombotsüütide arvu liigne ravivastus ja või olulised muutused maksanäitajates.

Raske aplastiline aneemia

Ravi alustamise skeem

Ravi tuleb alustada eltrombopaagi 50 mg annusega üks kord ööpäevas. Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel või kerge maksafunktsiooni häire korral tuleb alustada eltrombopaagi vähendatud annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Ravi ei tohi alustada patsiendil, kellel esineb 7. kromosoomi tsütogeneetiline kahjustus.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Hematoloogilise ravivastuse saamiseks tuleb annust tiitrida tavaliselt kuni 150 mg-ni ning selleks võib eltrombopaag-ravi alustamisest kuluda kuni 16 nädalat (vt lõik 5.1). Eltrombopaagi annust tuleb kohandada 50 mg kaupa iga kahe nädala tagant kuni saavutatakse trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu$ l. Patsientidel, kes võtavad 25 mg üks kord ööpäevas, tuleb ööpäevast annust eelnevalt suurendada 50 mg-ni ning seejärel alustada annuse suurendamist 50 mg kaupa. Mitte ületada annust 150 mg ööpäevas. Kogu eltrombopaag-ravi ajal tuleb jälgida kliinilisi verenäitajaid ning maksafunktsiooni analüüse ning lähtudes trombotsüütide arvust kohandada eltrombopaagi annustamisskeemi vastavalt tabelile 3.

Tabel 3 Eltrombopaagi annuse kohandamine raske aplastilise aneemiaga patsientidel

Trombotsüütide arv	Annuse kohandamine või ravivastus
<50 000/ μ l pärast vähemalt 2-nädalast ravi	Suurendada ööpäevast annust 50 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 150 mg ööpäevas. Patsientidel, kes võtavad 25 mg üks kord ööpäevas, tuleb ööpäevast annust eelnevalt suurendada 50 mg-ni ning seejärel alustada annuse suurendamist 50 mg kaupa.
\geq 50 000/ μ l kuni \leq 150 000/ μ l	Kasutada eltrombopaagi väikseimat annust, et säilitada trombotsüütide arvu.
>150 000/ μ l kuni \leq 550 000/ μ l	Vähendada ööpäevast annust 50 mg võrra. Oodata 2 nädalat, et hinnata selle ja järgnevate annuste kohandamiste toimet.
>250 000/ μ l	Katkestada eltrombopaagi kasutamine vähemalt üheks nädalaks. Kui trombotsüütide arv on \leq 100 000/ μ l, alustada uuesti ravi ööpäevase annusega, mida on vähendatud 50 mg võrra.

Annuse vähendamine ravivastuse korral kolmele näitajale (leukotsüüdid, erütrotsüüdid ja trombotsüüdid).

Patsiendid, kellel tekib ravivastus kolmele näitajale, sealhulgas sõltumatus vereülekannetest, mis kestab vähemalt 8 nädalat, võib eltrombopaagi annust vähendada 50% võrra.

Kui vähendatud annuse korral jääb verepilt 8 nädala jooksul stabiilseks, tuleb eltrombopaag-ravi katkestada ning jälgida vererakkude arvu. Kui trombotsüütide arv langeb <30 000/ μ l, hemoglobiin <9 g/dl või neutrofiilide koguarv (*Absolute Neutrophil Count*, ANC) <0,5 x 10⁹/l, võib eltrombopaag-ravi uuesti alustada viimata kasutatud efektiivse annusega.

Ravi lõpetamine

Kui pärast 16-nädalast eltrombopaag-ravi ei ole hematoloogilist ravivastust tekkinud, tuleb ravi lõpetada. Kui täheldatakse uusi tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid, tuleb hinnata, kas eltrombopaag-ravi jätkamine on asjakohane (vt lõigud 4.4 ja 4.8). Ülemäärase trombotsüütide ravivastuse (näidatud tabelis 3) või maksafunktsiooni näitajate oluliste kõrvalekallete korral võib olla vajalik eltrombopaagi-ravi katkestamine (vt lõik 4.8).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Neerufunktsiooni häirega patsientidel tuleb eltrombopaagi kasutada ettevaatlikult ja hoolika jälgimise tingimustes, näiteks määrates seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüse (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Eltrombopaagi ei soovitata kasutada maksakahjustusega (Child-Pugh skoor \geq 5) ITP patsientidel, välja arvatud juhul, kui ravist oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõik 4.4).

Kui maksakahjustusega ITP patsientidel peetakse eltrombopaagi kasutamist vajalikuks, peab algannus olema 25 mg üks kord ööpäevas. Pärast eltrombopaagiga ravi alustamist maksakahjustusega patsientidel, tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 3-nädalase intervalli möödumist.

Kroonilise HCVga trombotsütopeenilistel ja kerge maksafunktsiooni häirega (Child-Pugh skoor ≤ 6) patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Kroonilise HCVga ja raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kellel on maksakahjustus, tuleb eltrombopaaag-ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2). Pärast eltrombopaaag-ravi alustamist maksafunktsioonihäirega patsientidel, tuleb jälgida, et annust ei suurendata enne 2nädalase intervalli möödumist.

Antiviraalset ravi saavatel trombotsütopeenilistel HCV patsientidel on suurenenud risk kõrvalnähtude tekkeks, sh maksa dekompensatsioon ja trombemboolilised tüsistused (thromboembolic events, TEE) ning invasiivse protseduuri ettevalmistamiseks eltrombopaaagiga ravitud trombotsütopeenilistel patsientidel, kellel on kaugelearenenud krooniline maksahaigus, on suurem risk trombemboolia juhtude tekkeks (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Eakad

Eltrombopaaagi kasutamise kohta 65-aastastel ja vanematel ITP patsientidel on andmeid vähe ning üle 86-aastaste ITP patsientidega puuduvad kliinilised kogemused. Eltrombopaaagi kliinilistes uuringutes ei täheldatud üldiselt ravimi ohutuse kliiniliselt olulisi erinevusi vähemalt 65-aastaste ja nooremate patsientide vahel. Muu kliiniline kogemus ei ole näidanud ravivastuse erinevusi vanemate ja nooremate patsientide vahel, samas ei saa välistada mõnede vanemate inimeste suuremat tundlikkust (vt lõik 5.2).

Üle 75-aastastel HCV-ga ja raske aplastilise aneemiaga patsientidel on eltrombopaaagi kasutamise kohta piiratud andmed. Nende patsientide puhul on vajalik ettevaatus (vt lõik 4.4).

Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsiendid

Ida- ja Kagu-Aasia päritoluga patsientidel, sealhulgas ka maksakahjustusega patsiendid, tuleb eltrombopaaagiga ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 5.2).

Jätkuvalt tuleb kontrollida trombotsüütide arvu ja järgida edasise annuse muutmise standardkriteeriume.

Lapsed

Revoladet ei ole soovitatav kasutada ITP-ga lastel vanuses alla 1 aasta, kuna puuduvad piisavad andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta. Eltrombopaaagi ohutus ja efektiivsus kroonilise HCV-ga seotud trombotsütoopeeniaga või raske aplastilise aneemiaga lastel ja noorukitel (vanuses alla 18 aasta) ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis (vt lõik 6.6)

Suukaudne.

Suspensiooni tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast antatsiide, piimatooteid (või teisi kaltsiumisisaldusega toiduaineid) või polüvalentseid katioone (nt raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink) sisaldavaid mineraalainete preparaate (vt lõigud 4.5 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus eltrombopaaagi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Eltrombopaagi kombinatsioonis interferooniga põhinevat ravi saavatel kaugelarenenud kroonilise maksahaigusega trombotsütopeenilistel HCV patsientidel (defineeritud madal albumiini tase ≤ 35 g/l või lõppjärgus maksahaiguse mudeli (MELD, *Model for End Stage Liver Disease*) skoor ≥ 10) on suurem risk kõrvaltoimete tekkeks, sh potentsiaalselt letaalne maksa dekompensatsioon ja trombemboolia. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiini oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravis saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid püsiva viroloogilise ravivastuse [SVR]) võrreldes platseeboga mõõdukas. Nendel patsientidel tohib eltrombopaag-ravi alustada ainult arst, kellel on kaugelarenenud HCV ravis kogemus ning ainult juhul, kui trombotsütopeenia riskid või antiviraalse ravi mitterakendamine nõuavad sekkumist. Kui ravi on kliiniliselt näidustatud, on vajalik nende patsientide hoolikas jälgimine.

Kombinatsioon otseselt toimivate antiviraalsete ravimitega

Kroonilise C-hepatiit infektsiooni raviks näidustatud otseselt toimivate antiviraalsete ravimitega kombinatsiooni ohutust ja efektiivsust ei ole kindlaks tehtud.

Maksakahjustuse risk

Eltrombopaagi manustamine võib põhjustada maksafunktsiooni häireid ja tõsist hepatotoksilisust, mis võib olla eluohtlik (vt lõik 4.8).

Alaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaataminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiini sisaldust seerumis tuleb mõõta enne eltrombopaagiga ravi alustamist, iga 2 nädala järel annuse kohandamise faasis ning kord kuus pärast stabiilse annuse saavutamist. Eltrombopaag inhibeerib UGT1A1 ja OATP1B1, mis võib viia indirektselt hüperbilirubineemiani. Bilirubiini sisalduse tõusu korral tuleb määrata bilirubiini fraktsioonid. Kõrvalekallete ilmnemisel maksafunktsiooni testides tuleb teste korrata 3...5 päeva jooksul. Kui kõrvalekalded leiavad kinnitust, tuleb maksafunktsiooni jälgida kuni kõrvalekallete taandumise, stabiliseerumise või algväärtuste saavutamiseni. Eltrombopaag-ravi tuleb lõpetada, kui ALAT aktiivsus suureneb (≥ 3 korda üle normivahemiku ülempiiri normaalse maksafunktsiooniga patsientidel, või ≥ 3 korda üle algväärtuse või > 5 korda üle normivahemiku ülempiiri patsientidel, kellel on transaminaaside väärtused ravieelselt tõusnud, sõltuvalt sellest, kumb väärtus väiksem on) ning on:

- progresseeruv või
- püsib ≥ 4 nädalat või
- kaasneb direktse bilirubiini tõus või
- kaasnevad maksakahjustuse kliinilised sümptomid või maksa dekompensatsiooni tunnused.

Eltrombopaagi manustamisel maksahaigusega patsientidele peab olema äärmiselt ettevaatlik. ITP ja raske aplastilise aneemiaga patsientidele tuleb kasutada väiksemat algannust. Ravimi manustamisel maksakahjustusega patsientidele tuleb patsiente hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2).

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Maksa dekompensatsioon kroonilise C-hepatiidiga patsientidel: jälgida tuleb patsiente, kellel on madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor on algtasemel ≥ 10 .

Maksatsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib olla risk maksa dekompensatsiooni tekkeks alfa-interferoonravi ajal. Kahes kontrollitud kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega esines maksa dekompensatsioon (astsiiit, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaaži rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kaugelearenenud. Lisaks oli nendel patsientidel (eriti neil, kellel algtaseme albumiin oli ≤ 35 g/l) võrreldes rühmaga üldiselt ravist saadav kasu (proportsioon patsientidest, kes saavutasid SVR'i) võrreldes platseeboga mõõdukas (vt lõik 5.1). Nendel patsientidel tohib eltrombopaaži manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. Ravi katkestamise kriteeriumite kohta vt vastava interferooni ravimi omaduste kokkuvõtet. Eltrombopaaž-ravi tuleb lõpetada siis, kui antiviraalne ravi katkestatakse maksa dekompensatsiooni tõttu.

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kontrollitud uuringutes, kus trombotsütopeenilised HCV patsiendid said interferoonil põhinevat ravi (n=1439), täheldati eltrombopaaži saanud 38 patsiendil 955st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484st (1%) trombemboolilisi tüsistusi (TEE). Teatatud trombootilised/trombemboolilised tüsistused sisaldasid nii venoosseid kui arteriaalseid juhte. Enamus TEEst olid mittetõsised ja lahenesid uuringu lõppedes. Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaaži saanud patsientidest *versus* <1% platseebot saanutest). Mingit spetsiifilist ajalist seost ravi alustamise ja TEE juhu vahel ei täheldatud. Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega. Sellistele patsientidele tohib eltrombopaaži manustada ainult pärast hoolikat oodatava kasu ja riskide kaalumist. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida TEE nähtude ja sümptomite suhtes.

Trombembooliliste tüsistuste risk on suurenenud kroonilise maksahaigusega patsientidel, kes saavad 75 mg eltrombopaaži üks kord ööpäevas 2 nädala jooksul invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus. Trombemboolsed tüsistused tekkisid kuuel kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) (kõik portaalveeni süsteemis) eltrombopaaži kasutamisel ja kahel patsiendil 145-st (1%) (üks portaalveeni süsteemis ja üks müokardiinfarkt) platseeborühmas. Viiel eltrombopaažiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombootiline tüsistus trombotsüütide arvu $>200\ 000/\mu\text{l}$ juures ning 30 päeva jooksul pärast eltrombopaaži viimast annust. Eltrombopaaž ei ole näidustatud trombotsütoopenia raviks kroonilise maksahaigusega patsientidel invasiivse protseduuri ettevalmistamisel.

ITP kliinilises uuringus eltrombopaažiga täheldati trombemboolia juhte madala ja normaalse trombotsüütide arvu juures. Ettevaatus on vajalik eltrombopaaži manustamisel patsientidele, kellel on trombemboolia teadaolevad riskifaktorid, sealhulgas, kuid mitte ainult, pärilikud (nt faktor V Leiden) või omandatud (nt ATIII puudus, antifosfolipiidi sündroom), kõrge iga, pikaajaline immobilisatsioon, pahaloomulised kasvaja, kontratseptiivide kasutamine ja hormoonasendusravi, kirurgiline protseduur/trauma, ülekaal ja suitsetamine. Trombotsüütide arvu tuleb hoolikalt jälgida ning kaaluda eltrombopaaži annuse vähendamist või ravi lõpetamist, kui trombotsüütide arv ületab eesmärgiks seatud taseme (vt lõik 4.2) Riski ja kasu suhet tuleb arvestada patsientide puhul, kellel on risk ükskõik mis etioloogiaga TEE tekkeks.

Kuigi ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia kliinilises uuringus ei täheldatud TEE juhte, ei tohi selles patsiendirühmas nende tekkeriski piiratud hulga ravi saanud patsientide tõttu välistada. Kuna raske aplastilise aneemia patsientidel on näidustatud kõrgeim kinnitatud annus (150 mg/ööpäevas) ja võttes arvesse kõrvaltoime iseloomu, võib selles patsiendirühmas eeldada TEEde esinemist.

Eltrombopaagi tohib kasutada ITP-ga maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) patsientidel ainult juhul, kui oodatud kasu ületab teadaoleva riski portaalveeni tromboosi tekkeks. Kui ravi peetakse maksakahjustusega patsientidele sobivaks, on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Verejooks pärast eltrombopaagi ärajätmist

Eltrombopaag-ravi lõpetamisele järgneb tõenäoliselt trombotsütopeenia taasteke. Pärast eltrombopaagi ärajätmist taastub trombotsüütide arvu algtase enamikel patsientidel 2 nädala jooksul, mille tõttu suureneb verejooksurisk ning mõnedel juhtudel võib tekkida verejooks. See risk suureneb, kui ravi eltrombopaagiga lõpetatakse antikoagulantide või antitrombootiliste ravimite kasutamise ajal. Eltrombopaag-ravi lõpetamise korral on soovitatav uuesti alustada ITP ravi vastavalt kehtivatele ravijuhistele. Täiendavateks meetmeteks võivad olla antikoagulandi ja/või antitrombootilise ravi ärajätmine, antikoagulatsiooni blokeerimine või trombotsüütide ülekanne. Trombotsüütide arvu tuleb eltrombopaag-ravi lõpetamise järgselt kontrollida kord nädalas 4 nädala jooksul.

HCV kliinilistes uuringutes teatati peginterferooni, ribaviiriini ja eltrombopaagiga ravi katkestamisel seedetrakti verejooksude suuremast esinemissagedusest, sh tõsistest ja letaalistest juhtudest. Ravi katkestamise järgselt tuleb patsiente jälgida seedetrakti verejooksu igasuguste nähtude ja sümptomite suhtes.

Retikuliini moodustumine luuüdis ja luuüdi fibroosi risk

Eltrombopaagi toimel võib suurened risk retikuliinkudude tekkeks või selle progresseerumiseks luuüdis. Nagu ka teiste trombopoetiini retseptori (TPO-R) agonistide puhul, ei ole selle leiu tähtsus veel kindlaks tehtud.

Enne eltrombopaag-ravi alustamist tuleb hoolikalt uurida perifeerse vere ägepreparaati, et kindlaks teha kõrvalekalded rakkude morfoloogias. Pärast eltrombopaagi stabiilse annuse saavutamist tuleb kord kuus hinnata täisverepilti koos leukotsüütide diferentseeritud valemiga (WBC). Kui leitakse ebaküpsed või düsplastilisi rakke, tuleb perifeerse vere ägepreparaati uurida uute või süvenevate morfoloogiliste kõrvalekallete (nt pisarrakud ja tuumaga erütrotsüüdid, ebaküpsed leukotsüüdid) või tsütopeenia(te) suhtes. Kui patsiendil tekivad uued või süvenevad olemasolevad morfoloogilised kõrvalekalded või tsütopeenia(d), tuleb ravi eltrombopaagiga lõpetada ning kaaluda luuüdi biopsia tegemist, kaasa arvatud uurimist fibroosi suhtes.

Olemasolevate müelodüsplastiliste sündroomide (MDS) progresseerumine

TPO-R agonistide puhul esineb teoreetiline oht, et nad stimuleerivad olemasolevate pahaloomuliste vereloomekasvajate, nagu müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist. TPO-R agonistid on kasvufaktorid, mis viivad trombopoetiliste eellasrakkude ekspansiooni, diferentseerumise ja trombotsüütide produktsioonini. TPO-R on ekspresseeritud peamiselt müeloidset päritolu rakkude pinnal.

TPO-R agonisti kliinilistes uuringutes MDS patsientidel täheldati blastide arvu mööduva suurenemise juhtusid ning kirjeldati müelodüsplastiliste sündroomide progresseerumist ägedaks müeloidseks leukeemiaks (ÄML).

ITP või raske aplastilise aneemia diagnoosi kinnitamiseks täiskasvanutel ja eakatel patsientidel peab välistama muud trombotsütopeeniaga kulgevad haigused, eriti MDS diagnoosi. Luuüdi aspiraadi ja biopsia võtmist tuleb kaaluda kogu haiguse ja ravi kestel, eriti üle 60-aastastel patsientidel ja kellel esinevad süsteemsed sümptomid või muud kõrvalekalded, nt blastide arvu suurenemine perifeerses veres.

Müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia ravis ei ole Revolade efektiivsus ja ohutus kindlaks tehtud. Väljaspool kliinilisi uuringuid ei tohi Revoladet kasutada müelodüsplastilistest sündroomidest tingitud trombotsütopeenia raviks.

Tsütogeneetilised kõrvalekalded ja progresseerumine MDS/ÄMLiks raske aplastilise aneemiaga patsientidel

Teadaolevalt esineb raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid. Ei ole teada, kas eltrombopaag suurendab raske aplastilise aneemiaga patsientidel tsütogeneetiliste kõrvalekallete riski. Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaagi II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (kohandatud vastavalt etnilisele kuuluvusele või vanusele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopaag-ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes raske aplastilise aneemiaga patsientidel diagnoositi 4%-l patsientidest (5/133) MDS. Diagnoosimise mediaanne aeg oli 3 kuud eltrombopaag-ravi algusest.

Raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kelle haigus ei allunud varasemalt immunosupressiivsele ravile või kes olid varasemalt saanud intensiivset immunosupressiivset ravi, on soovitatav tsütogeneetika uurimise eesmärgil teha luuüdi uuringud enne eltrombopaag-ravi alustamist ning seejärel 3 kuud ja 6 kuud pärast ravi alustamist. Kui täheldatakse tsütogeneetilisi kõrvalekaldeid, tuleb hinnata, kas eltrombopaag-ravi jätkamine on asjakohane.

Silma muutused

Eltrombopaagi toksilisuse uuringus närilistel on täheldatud katarakti teket (vt lõik 5.3). Närilistega läbi viidud toksikoloogilistes katses täheldati eltrombopaagi kasutamisel katarakti teket (vt lõik 5.3). Kontrollitud uuringutes interferoon-ravi saavate HCV-ga trombotsütopeeniliste patsientidega (n = 1439), täheldati 8% eltrombopaagi ja 5% platseeborühma patsiendi hulgas olemasoleva katarakti(de) progresseerumist või katarakti teket. Interferooni, ribaviriini ja eltrombopaagi saavatel patsientidel on teatatud võrkkesta verejooksust - enamasti 1. ja 2. tugevusaste (2% eltrombopaagi rühmas ja 2% platseeborühmas). Verejooksud on tekkinud võrkkesta pinnal (preretinaalne), võrkkesta all (subretinaalne) või võrkkesta koe sees. Soovitatav on patsientide korrapärane oftalmoloogiline jälgimine.

QT/QTc pikenemine

QTc-uuringus tervete vabatahtlikega, kus kasutati eltrombopaagi annust 150 mg ööpäevas, ei täheldatud südame repolarisatsioonile kliiniliselt olulist toimet. QTc intervalli pikenemisest on teatatud ITP ja HCV-ga trombotsütopeeniliste patsientidega läbi viidud kliinilistes uuringutes. Nende QTc pikenemiste kliiniline tähtsus ei ole teada.

Eltrombopaagi toime kadumine

Ravivastuse kadumise korral või kui ei õnnestu säilitada trombotsüütide piisavat taset eltrombopaagi soovitatud annusevahemiku kasutamisel, tuleb otsida põhjuslikke tegureid, kaasa arvatud retikuliini suurenenud sisaldust luuüdis.

Lapsed

Ülal loetletud ITPga seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud on asjakohased ka lastel.

Mõju laboratoorsetele testidele

Eltrombopaag on tugevalt värvunud aine ja võib seetõttu mõningaid laboratoorseid teste mõjutada. Revoladet võtvatel patsientidel on teatatud seerumi värvimuutusest ja üldbilirubiini ning kreatiini määramise mõjutamisest. Juhul kui laborianalüüside tulemused ei ühti kliinilise vaatluse tulemustega, võib kordustestimine mõne muu meetodiga aidata tulemuse õigsust kindlaks teha.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Eltrombopaagi toime teistele ravimitele

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid

Kui eltrombopaagi manustati annuses 75 mg üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul koos OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ühekordse 10 mg annusega 39-le tervele täiskasvanud uuritavale, suurenes rosuvastatiini maksimaalne plasmakontsentratsioon 103% (90% usaldusvahemik [CI]: 82...126%) ja $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% CI: 42...69%). Koostoimeid on oodata ka teiste HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, sh atorvastatiini, fluvastatiini, lovastatiini, pravastatiini ja simvastatiiniga. Koos eltrombopaagiga manustamisel tuleb kaaluda statiinide kasutamist väiksemas annuses ning jälgida patsiente hoolega statiini kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

OATP1B1 ja BCRP substraadid

Eltrombopaagi ning OATP1B1 (nt metotrekstaat) ja BCRP (nt topotekaan ja metotrekstaat) substraatide koosmanustamisel peab olema ettevaatlik (vt lõik 5.2).

Tsütokroom P450 substraadid

Uuringutes inimese maksa mikrosoomidega ei ilmnenud CYP450 ensüümide 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ja 4A9/11 *in vitro* inhibeerimist eltrombopaagi (kuni 100 μ M) poolt; eltrombopaag oli CYP2C8 ja CYP2C9 inhibiitor, mida mõõdeti paklitakseeli ja diklofenaki kui substraatide kasutamisel. Eltrombopaagi manustamine annuses 75 mg üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul 24-le tervele meessoost uuritavale ei inhibeerinud ega indutseerinud 1A2 (kofeiin), 2C19 (omeprasool), 2C9 (flurbiprofeen) või 3A4 (midasolaam) substraatide metabolismi inimestel. Eltrombopaagi ja CYP450 substraatide samaaegsel manustamisel ei ole kliiniliselt olulisi koostoimeid oodata (vt lõik 5.2).

HCV proteaasi inhibiitorid

Eltrombopaagi manustamisel koos telapreviiri või botsepreviiriga ei ole annuse kohandamine vajalik. Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos telapreviiri 750 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud telapreviiri plasmataase.

Eltrombopaagi ühekordse 200 mg annuse manustamisel koos botsepreviiri 800 mg annusega iga 8 tunni järel ei muutunud botsepreviiri plasma $AUC_{(0-\tau)}$, kuid C_{max} suurenes 20% ja C_{min} vähenes 32% võrra. C_{min} vähenemise kliiniline tähtsus ei ole kindlaks tehtud, soovitatav on sagedasem kliiniline ja laboratoorne jälgimine HCV supressiooni suhtes.

Teiste ravimite toime eltrombopaagile

Tsüklosporiin

Manustades eltrombopaagi koos 200 mg ja 600 mg tsüklosporiiniga (BCRP inhibiitor) täheldati eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni vähenemist. Eltrombopaagi annust võib ravi ajal kohandada vastavalt patsiendi trombotsüütide arvule (vt lõik 4.2). Koosmanustamine 200 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 25% ja 18%. Koosmanustamisel 600 mg tsüklosporiiniga vähendas eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ vastavalt 39% ja 24%. Trombotsüütide arvu tuleb jälgida iganädalaselt vähemalt 2 kuni 3 nädala jooksul, kui eltrombopaagi kasutatakse koos tsüklosporiiniga. Vastavalt trombotsüütide arvule võib olla vajalik eltrombopaagi annuse suurendamine.

Polüvalentsed katioonid (kelaatimine)

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink. Eltrombopaagi ühekordse 75 mg annuse manustamisel koos polüvalentseid katioone sisaldava antatsiidiga (1524 mg alumiiniumhüdrosiidi ja 1425 mg magneesiumkarbonaati) vähenesid eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ 70% (90% CI: 64...76%) ja C_{max} 70% (90% CI: 62...76%). Antatsiide, piimatooteid ja mineraalainete preparaate, mis sisaldavad polüvalentseid katioone, tuleb manustada vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast eltrombopaagi manustamist, et vältida eltrombopaagi imendumise olulist vähenemist kelaatimise tõttu (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Lopinaviir/ritonaviir

Eltrombopaagi manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiriga võib põhjustada eltrombopaagi kontsentratsiooni vähenemist. 40 terve vabatahtliku osalusega uuring näitas, et eltrombopaagi ühekordse 100 mg annuse manustamine koos lopinaviiri/ritonaviiri korduvate annustega 400/100 mg kaks korda ööpäevas viis eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ vähenemiseni 17% võrra (90% CI: 6,6...26,6%). Seetõttu peab olema ettevaatlik eltrombopaagi manustamisel koos lopinaviiri/ritonaviiriga. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada eltrombopaagi annuse vajalik kohandamine lopinaviiri/ritonaviiriga ravi alustamise või lõpetamise korral.

CYP1A2 ja CYP2C8 inhibiitorid ning indutseerijad

Eltrombopaag metaboliseerub paljude metaboolsete radade kaudu, sh CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 ja UGT1A3 (vt lõik 5.2). Üksikensüüme indutseerivad või inhibeerivad ravimid ei mõjuta tõenäoliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni; kuid paljusid ensüüme indutseerivad või inhibeerivad ravimid võivad suurendada (nt fluvoksamiin) või vähendada (nt rifampitsiin) eltrombopaagi kontsentratsiooni.

HCV proteaasi inhibiitorid

Ravim-ravim farmakokineetiliste koostoimete uuringu tulemused näitavad, et botsepreviiri (800 mg iga 8 tunni järel) või telapreviiri (750 mg iga 8 tunni järel) manustamine koos eltrombopaagi ühekordse annusega (200 mg) ei mõjutanud eltrombopaagi plasmasisaldust kliiniliselt olulisel määral.

ITP ravimid

Kliinilistes uuringutes kasutati ITP raviks kombinatsioonis eltrombopaagiga selliseid ravimeid, nagu kortikosteroidid, danasool ja/või asatiopriin, intravenoosne immuunglobuliin (IVIG) ja anti-D immuunglobuliin. Kui eltrombopaagi kasutatakse ITP raviks kombinatsioonis teiste ravimitega, tuleb jälgida trombotsüütide arvu, et tagada trombotsüütide arvu püsimine soovitud vahemikus (vt lõik 4.2).

Koostoime toiduga

Eltrombopaagi tableti või suukaudse suspensiooni manustamine koos suure kaltsiumisisaldusega toiduga (nt piimatooteid sisaldav toit) vähendas oluliselt eltrombopaagi plasma $AUC_{0-\infty}$ ja C_{max} . Seevastu eltrombopaagi manustamine 2 tundi enne või 4 tundi pärast suure kaltsiumisisaldusega einet või koos väikese kaltsiumisisaldusega einega (<50 mg kaltsiumit) ei muutnud kliiniliselt oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni (vt lõik 4.2).

Eltrombopaagi tableti vormi ühekordse 50 mg annuse manustamisel koos standardse suure kalori- ja rasvasisaldusega hommikusöögiga, mis sisaldas piimatooteid, vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0...∞)}$ 59% ja keskmine C_{max} 65%.

Eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse manustamisel koos suure kaltsiumisisalduse, mõõduka rasva- ja kalorisisaldusega einega vähenesid eltrombopaagi plasma keskmine $AUC_{(0...∞)}$ 75% ja keskmine C_{max} 79%. Plasmakontsentratsiooni vähenemist sai piirata manustades eltrombopaagi suukaudse suspensiooni pulbri ühekordse 25 mg annuse 2 tundi enne suure kaltsiumisisaldusega eine söömist (keskmine $AUC_{(0...∞)}$ vähenes 20% ja keskmine C_{max} 14%).

Väikese kaltsiumisisaldusega (<50 mg kaltsiumit) toit, sealhulgas puuviljad, lahja sink, veiseliha ja lisanditeta (ilma kaltsiumi-, magneesiumi- või raualisandita) mahl, lisanditeta sojapiim ja lisanditeta teraviljad, ei mõjutanud oluliselt eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni, sõltumata kalori- ja rasvasisaldusest (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Eltrombopaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või neid on vähe. Loomkatsed ei näita kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada.

Revoladet ei soovitata kasutada raseduse ajal.

Viljastumisvõimelises eas naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Revoladet ei soovitata viljastumisvõimelistel naistele, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas eltrombopaag / metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomkatsed on näidanud, et eltrombopaag eritub tõenäoliselt piima (vt lõik 5.3); seetõttu ei saa välistada riski rinnapiimatoidul lapsele. Tuleb teha otsus, kas lõpetada rinnaga toitmine või jätkata / loobuda ravist Revoladega, võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja ravist saadavat kasu naisele.

Fertiilsus

Inimestel kasutatavate annustega võrdsed annused ei mõjutanud isaste ega emaste rottide fertiilsust. Sellegipoolest ei saa riski inimesele välistada (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Eltrombopaag mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Kui kaalutakse patsiendi võimet sooritada tegevusi, mis nõuavad otsustusvõimet, mootorseid ja kognitiivseid oskusi, tuleb arvestada patsiendi kliinilise seisundi ja eltrombopaagi kõrvaltoimete profiiliga, sh peeringlusega ning tähelepanuvõime puudumisega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Immuuntrombotsütopeenia täiskasvanud patsientidel ja lastel

Revolade ohutust täiskasvanud patsientidel (n=763) hinnati topeltpimedas, platseebokontrolliga koonduringutes TRA100773A ja B, TRA102537 (RAISE) ja TRA113765, milles 403 patsienti said Revoladet ja 179 platseebot, lisaks andmetele, mis saadi lõpetatud avatud uuringutest (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ja TRA112940 (vt lõik 5.1). Patsiendid said uuringuravimit kuni 8 aastat (EXTEND-is). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombemboolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid iiveldus, kõhulahtisus,alaniinaminotransferaasi suurenenud sisaldus ja seljavalu.

Revolade ohutust eelnevalt ravitud ITP-ga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) esitati kahes uuringus (n=171) (vt lõik 5.1). PETIT2 (TRA115450) oli kaheosaline, topeltpime ja avatud, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama Revoladet (n=63) või platseebot (n=29) 13 nädalat uuringu randomiseerimisaja jooksul. PETIT (TRA108062) oli kolmeosaline, astmelise kohordiga, avatud ja topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring. Patsiendid jaotati 2:1 saama Revoladet (n=44) või platseebot (n=21) 7 nädalat. Kõrvaltoimete profiil oli sarnane täiskasvanute uuringuga, esinesid mõned täiendavad kõrvaltoimed, mis on allpool tabelis märgitud ♦-ga. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ITP-ga 1-aastastel ja vanematel lastel (esines \geq 3% ning rohkem kui platseeborühmas) olid ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüüngiit, köha, pürektsia, kõhuvalu, orofarüingeaalne valu, hambavalu ja rinorröa.

HCV infektsiooniga trombotsütopeenia täiskasvanud patsientidel

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 saanud ravi eltrombopaagiga) ja ENABLE 2 (TPL108390 n=805) olid randomiseeritud, topeltpimedad, platseebokontrolliga, mitmekeskuselised uuringud Revolade efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks HCV infektsiooniga trombotsütopeenilistel patsientidel, kes olid antiviraalse ravi alustamiseks kõlbulikud. HCV uuringutes koosnes ohutuspopulatsioon kõikidest randomiseeritud patsientidest, kes said ENABLE 1 2.osas (Revolade-ravi n=450, platseeboravi n=232) ja ENABLE 2 (Revolade-ravi n=506, platseeboravi n=252) topeltpimedalt uuringuravimit. Patsiente analüüsiti vastavalt saadud ravile (kogu ohutuse topeltpime populatsioon, Revolade n=955 ja platseebo n=484). Kõige olulisemad tõsised kõrvaltoimed olid hepatotoksilisus ja trombootilis/trombemboolilised juhud. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid: peavalu, aneemia, söögiisu vähenemine, köha, iiveldus, kõhulahtisus, hüperbilirubineemia, alopeetsia, sügelus, müalgia, pürektsia, väsimus, gripilaadne haigus, asteenia, külmavärinad ja turse.

Raske aplastiline aneemia täiskasvanud patsientidel

Revolade ohutust raske aplastilise aneemiaga patsientidel hinnati ühe uuringuharuga avatud uuringus (N=43), milles 11 patsienti (26%) said ravi >6 kuud ning 7 patsienti (16%) >1 aasta (vt lõik 5.1). Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed, mida koges vähemalt 10% patsientidest, olid peavalu, pearinglus, köha, orofarüingeaalne valu, ninavoolus, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu, transaminaaside aktiivsuse tõus, artralgia, jäsemete valu, lihasspasmid, väsimus ja pürektsia.

Kõrvaltoimete loetelu

Järgnevalt on ITP-ga täiskasvanute uuringus (N=763), ITP-ga laste uuringus (N=171), HCV uuringus (N=1520) ja raske aplastilise aneemia uuringutes (N=43) ning turuletulekujärgsetes teatistes esinenud kõrvaltoimed loetletud MedDRA organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed loetletud esinemissageduse järgi, kõige sagedasemad kõrvaltoimed esimesena. Iga kõrvaltoime vastav sageduskategooria põhineb järgneval konventsioonil (CIOMS III): väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

ITP uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Väga sage	Nasofarüingiit*, ülemiste hingamisteede infektsioon*
	Sage	Farüingiit, gripp, suuõõne herpes, kopsupõletik, sinusiit, tonsilliit, hingamisteede infektsioon, gingiviit
	Aeg-ajalt	Nahainfektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvavad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Aeg-ajalt	Pärasoole-sigmasoole vähk
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Aneemia, eosinofiilia, leukotsütoos, trombotsütopeenia, hemoglobiinisisalduse vähenemine, leukotsüütide arvu vähenemine
	Aeg-ajalt	Anisotsütoos, hemolüütiline aneemia, müelotsütoos, keeptuumsete neutrofiilide arvu tõus, müelotsüütide leid, trombotsüütide arvu suurenemine, hemoglobiinisisalduse suurenemine
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüpokaleemia, söögiisu langus, vere kusi happesisalduse tõus
	Aeg-ajalt	Anoreksia, podagra, hüpokaltseemia
Psühhiaatrilised häired	Sage	Unehäired, depressioon
	Aeg-ajalt	Apaatia, meeleolu muutused, kergesti nutmapuhkemine
Närvisüsteemi häired	Sage	Paresteesia, hüpesteesia, somnolentsus, migreen
	Aeg-ajalt	Treemor, tasakaaluhäire, düsesteesia, hemiparees, auraga migreen, perifeerne neuropaatia, perifeerne sensoorne neuropaatia, kõnehäire, toksiline neuropaatia, vaskulaarne peavalu
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, ähmane nägemine, silmavalu, nägemisteravuse langus
	Aeg-ajalt	Läätse hägusused, astigmatism, kortikaalne katarakt, suurenenud pisaraeritus, võrkkesta verejooks, võrkkesta pigmentepiteliopaatia, nägemishäired, kõrvalekalded nägemisteravuse testides, blefariit, kuiv keratokonjunktiviit
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Kõrvavalu, vertiigo
Südame häired	Aeg-ajalt	Tahhükardia, äge müokardiinfarkt, kardiovaskulaarne häire, tsüanoos, siinustahhükardia, QT-intervalli pikenemine elektrokardiogrammil

Vaskulaarsed häired	Sage	Süvaveenitromboos, hematoom, kuumahood
	Aeg-ajalt	Emboolia, pindmine tromboflebiit, õhetus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha [♦]
	Sage	Orofaringeaalne valu [♦] , rinorröa [♦]
	Aeg-ajalt	Kopsuemboolia, kopsuinfarkt, ebamugavustunne ninas, villid suuõõnes ja neelus, ninakõrvalkoobaste kahjustus, uneapnoe sündroom
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus
	Sage	Suuhaavandid, hambavalu [♦] , oksendamine, kõhuvalu*, suuõõne verejooks, kõhupuhitus * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Suukuivus, keelevalu, kõhu hellus, väljaheite värvuse muutus, toidumürgitus, sage iste, veriokse, ebamugavustunne suuõõnes
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†]
	Sage	Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine [†] , hüperbilirubineemia, maksafunktsiooni häired
	Aeg-ajalt	Kolestaas, maksakahjustus, hepatiit, ravimist tingitud maksakahjustus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Lööve, alopeetsia, liighigistamine, üldine sügelus, petehhiad
	Aeg-ajalt	Urtikaaria, dermatoos, külm higi, erüteem, melanoos, pigmentatsioonihäire, naha värvuse muutus, naha eksfoliatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Seljavalu
	Sage	Lihavalu, lihasspasmid, lihas-skeleti valu, luuvalu
	Aeg-ajalt	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Proteinuuria, vere kreatiniinisalduse suurenemine, trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega [‡]
	Aeg-ajalt	Neerupuudulikkus, leukotsütuuria, luupusnefriit, noktuuria, vere ureasisalduse suurenemine, uriini valgu/kreatiniini suhte suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Sage	Menorraagia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Palavik*, rindkerevalu, asteenia * Väga sage ITP-ga lastel
	Aeg-ajalt	Kuumatunne, verejooks veenipunktsiooni kohas, närvilisus, haavapõletik, üldine halb enesetunne, võõrkeha tunne
Uuringud	Sage	Vere alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine
	Aeg-ajalt	Vere albumiinisalduse suurenemine, üldvalgu tõus, vere albumiinisalduse vähenemine, uriini pH tõus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Aeg-ajalt	Päikesepõletus

♦ Täiendavad kõrvaltoimed laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) uuringutest.

† Alaniinaminotransferaasi ja aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine võivad esineda üheaegselt, kuigi väiksema esinemissagedusega.

‡ Koondtermin eelisterminite äge neerupuudulikkus ja neerupuudulikkus kohta

HCV uuringu populatsioon (kombineeritult antiviraalse interferooni ja ribaviriin-raviga)

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, bronhiit, nasofarüngiit, gripp, oraalne herpes
	Aeg-ajalt	Gastroenteriit, farüngiit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Sage	Pahaloomulised maksakasvaja
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga sage	Aneemia
	Sage	Lümfoopenia
	Aeg-ajalt	Hemolüütiline aneemia
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Isu langus
	Sage	Hüperglükeemia, ebatavaline kehakaalu langus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Depressioon, ärevus, unehäired
	Aeg-ajalt	Segasusseisund, agiteeritus
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
	Sage	Pearinglus, tähelepanu häired, düsgeusia, hepatiline entsefalopaatia, letargia, mäluhäired, paresteesia
Silma kahjustused	Sage	Kae, reetina eksudaat, kuivad silmad, silmavalgete kollasus, võrkkesta verejooks
Kõrva ja labürindi kahjustused	Sage	Vertiigo
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Köha
	Sage	Düspnoe, orofarüngeaalne valu, pingutusdüspnoe, produktiivne köha
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus, diarröa
	Sage	Oksendamine, astsiit, kõhuvalu, ülakõhuvalu, düspepsia, suukuivus, kõhukinnisus, kõhuseina pingsus, hambavalu, stomatiit, gastroösofageaalne reflukshaigus, hemorroidid, ebamugavustunne kõhus, söögitoru haavandid
	Aeg-ajalt	Söögitoru haavandite verejooks, gastriit, aftoosne stomatiit
Maksa ja sapiteede häired	Sage	Hüperbilirubineemia, naha kollasus, ravimist tingitud maksakahjustus
	Aeg-ajalt	Portaalveeni tromboos, maksapuudulikkus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga sage	Sügelus
	Sage	Nahalööve, naha kuivus, ekseem, sügelev lööve, erüteem, hüperhidroos, üldine sügelemine, alopeetsia
	Aeg-ajalt	Nahakahjustus, naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon, öine higistamine
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Müalgia
	Sage	Artralgia, lihasspasmid, seljavalu, jäsemete valu, skeetilihaste valu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Trombootiline mikroangiopaatia neerupuudulikkusega [†] , düsuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Palavik, väsimus, gripilaadne haigus, jõuetus, külmavärinad
	Sage	Ärrituvus, valu, üldine halb enesetunne, süstekoha reaktsioon, mittekardiaalne valu rindkeres, tursed, perifeersed tursed
	Aeg-ajalt	Süstekoha sügelus, süstekoha lööve, ebamugavustunne rindkeres

Uuringud	Sage	Vere bilirubiini sisalduse tõus, kehakaalu langus, valgevereliblede arvu langus, hemoglobiini sisalduse langus, neutrofiilide sisalduse langus, INR väärtuse tõus, aktiveeritud osalise tromboplastiini aja pikenemine, vere glükoosisisalduse tõus, verealbumiinide sisalduse langus
	Aeg-ajalt	QT-intervalli pikenemine EKG-s

† Koondtermin eelisterminite oliguuria, neerupuudulikkus ja neerukahjustuse kohta

Raske aplastilise aneemia uuringu populatsioon

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Sage	Neutropeenid, põrnainfarkt
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Raua ülekoormus, söögiisu langus, hüpoplükeemia, söögiisu tõus
Psühhiaatrilised häired	Sage	Ärevus, depressioon
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu, pearinglus
	Sage	Minestus
Silma kahjustused	Sage	Kuivsilmsus, katarakt, silma sügelus, hägune nägemine, nägemiskahjustus, klaaskeha hõljumid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga sage	Kõha, suuõõne-neelu valu, rinorröa
	Sage	Ninaverejooks
Seedetrakti häired	Väga sage	Kõhulahtisus, iiveldus, igemete veritsus, kõhuvalu
	Sage	Suulimaskesta villid, suuvalu, oksendamine, ebamugavustunne kõhus, kõhukinnisus, pingetunne kõhus, düsfaagia, väljaheite värvuse muutus, keeleturse, seedetrakti motiilsuse häired, puhitus
Maksa ja sapiteede häired	Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine
	Sage	Bilirubiinisalduse suurenemine (hüperbilirubineemia), ikterus
	Teadmata	Ravimist tingitud maksakahjustus* * ITP'ga ja HCV'ga patsientidel on teatatud ravimist tingitud maksakahjustuse juhtudest
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Petehhiad, lööve, sügelus, urtikaaria, kolded nahal, makulaarne lööve
	Teadmata	Naha värvimuutused, naha hüperpigmentatsioon
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Liigesevalu, jäsemete valu, lihasspasmid
	Sage	Seljavalu, lihasvalu, luuvalu
Neerude ja kuseteede häired	Sage	Kromatuuria
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus, palavik, värinad
	Sage	Asteenia, perifeerne turse, üldine halb enesetunne
Uuringud	Sage	Kreatiinfosfokinaasi sisalduse suurenemine veres

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombootilised/trombemboolilised tüsistused

Kolmes platseebokontrollitud ja kahes platseebokontrollita kliinilises uuringus tekkis eltrombopaagi saanud ITP-ga täiskasvanute seas (n=446) 17 patsiendil kokku 19 trombemboolilist tüsistust, milleks olid (esinemissageduse vähenemise järjekorras) süvaveenitromboos (n=6), kopsuemboolia (n=6), äge müokardiinfarkt (n=2), ajuinfarkt (n=2), emboolia (n=1) (vt lõik 4.4).

Platseebokontrollitud uuringus (n=288, ohutuspopulatsioon) tekkis pärast 2-nädalast ravi invasiivseteks protseduurideks ettevalmistumise käigus 6-l eltrombopaagi saanud kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsiendil 143-st (4%) seitse portaalveeni süsteemi trombemboolset tüsistust ning platseeborühmas tekkis kahel patsiendil 145-st (1%) kolm trombemboolset tüsistust.

Viiel eltrombopaagiga ravitud patsiendil kuuest tekkis trombemboolne tüsistus trombotsüütide arvu >200 000/µl juures.

Patsientidel, kellel tekkis trombemboolne tüsistus, ei tehtud kindlaks spetsiifilisi riskifaktoreid peale trombotsüütide arvu >200 000/µl (vt lõik 4.4).

Kontrollitud uuringutes trombotsütopeenilistel HCV patsientidel täheldati eltrombopaagi saanud 38 patsiendil 955st (4%) ja platseebot saanud 6 patsiendil 484st (1%) raviga seotud kõrvalnähte (TEE). Portaalveeni tromboos oli kõige sagedasem TEE mõlemas ravirühmas (2% eltrombopaagi saanud patsientidest *versus* <1% platseebot saanutest). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nendega, kellel albumiini tase oli kõrgem; üle 60-aastastel patsientidel oli 2 korda suurem risk TEE tekkeks võrreldes nooremate patsientidega.

Maksa dekompensatsioon (interferooniga kooskasutamisel)

Tsirroosiga kroonilise HCV patsientidel võib olla risk maksa dekompensatsiooni tekkeks alfa-interferoonravi ajal. Kahes kontrollitud kliinilises uuringus trombotsütopeeniliste HCV patsientidega teatati maksa dekompensatsioonist (astsiid, maksa entsefalopaatia, varikoosne verejooks, spontaanne bakteriaalne peritoniit) sagedamini eltrombopaagi rühmas (11%) kui platseeborühmas (6%). Patsientidel, kellel oli madal albumiini tase (≤ 35 g/l) või MELD skoor algtasemel ≥ 10 , oli 3 korda suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja suurenenud risk letaalse kõrvalnähu tekkeks võrreldes nende patsientidega, kellel haigus ei olnud nii kaugelearenenud. Nendel patsientidel tohib eltrombopaagi manustada ainult pärast oodatava kasu ja võimalike riskide hoolikat kaalumist. Nende näitajatega patsiente tuleb hoolikalt jälgida maksa dekompensatsiooni nähtude ja sümptomite suhtes. (vt lõik 4.4).

Hepatotoksilisus

Eltrombopaagi kontrollitud kliinilistes uuringutes ITP patsientidega täheldatialaniinaminotransferaasi (ALAT), aspartaaminotransferaasi (ASAT) ja bilirubiinisalduse suurenemist seerumis (vt lõik 4.4).

Need leiud olid enamasti kerged (1...2. raskusaste), pöörduvad ning nendega ei kaasnenud kliiniliselt olulisi maksafunktsiooni langusele viitavaid sümptomeid. Kolmes platseebokontrollitud ITP-ga täiskasvanute uuringus tekkisid ühel platseeborühma ja ühel eltrombopaagi rühma patsiendil 4. raskusastme kõrvalekalded maksafunktsiooni testides. Kahes platseebokontrollitud ITP-ga laste (vanuses 1 kuni 17 aastat) kliinilises uuringus, teatati ALAT suurenemisest ≥ 3 korda üle normi ülemise piiri (\times ULN) eltrombopaagi rühmas 4,7% ja platseeborühmas 0% patsientidest.

HCV patsientide kahes kontrollitud uuringus teatati ALAT või ASAT $\geq 3 \times$ ULN näitajast vastavalt 34% ja 38% eltrombopaagi ja platseeborühmas. Enamusel patsientidest, kes said eltrombopaagi kombinatsioonis peginterferooni/ribaviriinraviga, tekkis indirektn hüperbilirubineemia. Üldiselt teatati üldbilirubiini $\geq 1,5 \times$ ULN näitajast vastavalt 76% ja 50% eltrombopaagi ja platseeborühmas.

Ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemia monoterapia ühe uuringuharuga II faasi uuringus teatati 5%-l patsientidest korduvast ALAT või ASAT esinemisest $>3 \times$ ULN näitajast koos (kaudse) üldbilirubiiniga $>1,5 \times$ ULN. Üldbilirubiini $>1,5 \times$ ULN esines 14%-l patsientidest.

Trombotsütopeenia pärast ravi lõpetamist

Kolmes platseebokontrollitud kliinilises ITP uuringus täheldati ravi lõpetamise järgselt trombotsüütide arvu ajutist vähenemist algväärtusest madalamate tasemeteni vastavalt 8% ja 8% uuritavatest eltrombopaagi ja platseebo gruppides (vt lõik 4.4).

Suurenenud retikuliini sisaldus luuüdis

Uuringute käigus ei tekkinud ühelgi uuritava patsiendil kliiniliselt olulisi luuüdi kõrvalekaldeid ega luuüdi düsfunktsioonile viitavaid kliinilisi leide. Mõnel ITP patsiendil lõpetati ravi eltrombopaga luuüdi retikuliini tõttu (vt lõik 4.4).

Tsütogeneetilised kõrvalekalded

Eltrombopaga II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel algannuses 50 mg/ööpäevas (mida tõsteti järk-järgult iga 2 nädala järel maksimaalselt 150 mg-ni) (ELT112523) täheldati 17,1%-l täiskasvanud patsientidest [7/41 (4-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Uuringus oli tsütogeneetilise kõrvalekalde tekke mediaanne aeg 2,9 kuud.

Eltrombopaga II faasi kliinilises uuringus ravile halvasti alluva raske aplastilise aneemiaga patsientidel annuses 150 mg/ööpäevas (vastavalt etnilistele või vanusega seotud kohandustele) (ELT116826), täheldati 22,6%-l täiskasvanud patsientidest [7/31 (3-l oli muutus 7. kromosoomis)] uue tsütogeneetilise kõrvalekalde esinemist. Kõigil 7-l patsiendil oli algväärtuses normaalne tsütogeneetika. Kuuel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle eltrombopag-ravi 3. kuul ja ühel patsiendil esines tsütogeneetiline kõrvalekalle 6. kuul.

Hematoloogilised kasvaja

Raske aplastilise aneemia ühe uuringuharuga avatud uuringus diagnoositi eltrombopag-ravi järgselt kolmel (7%) patsiendil MDS, käimasolevates uuringutes (ELT116826 ja ELT116643) diagnoositi vastavalt MDS või ÄML 1/28 (4%) ja 1/62 (2%) patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral võib trombotsüütide arv ülemääraselt suurened, mille tagajärjel tekivad trombootilised/trombemboolsed tüsistused. Üleannustamise korral tuleb kaaluda metallikatioone sisaldava preparaadi, nt kaltsiumi-, alumiiniumi- või magneesiumipreparaadi, suukaudset manustamist, et kelaatida eltrombopag ja seeläbi piirata imendumist. Hoolikalt tuleb jälgida trombotsüütide arvu. Ravi eltrombopagiga tuleb alustada uuesti vastavalt annustamis- ja manustamissoovitustele (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes teatati ühest üleannustamise juhust patsiendil, kes võttis sisse 5000 mg eltrombopagi. Kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid kerge lööve, mööduv bradükardia, ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemine ja väsimus. Manustamisele järgnenud 2. ja 18. päeva vahepeal täheldatud maksimaalsed muutused olid ASAT aktiivsuse 1,6-kordne tõus normivahemiku ülempiirist, ALAT aktiivsuse 3,9-kordne tõus normivahemiku ülempiirist ja üldbilirubiini 2,4-kordne tõus normivahemiku ülempiirist. Trombotsüütide arv 18. päeval pärast manustamist oli 672000/ μ l ja maksimaalne trombotsüütide arv oli 929000/ μ l. Kõik juhud taandusid ilma järelnähtudeta.

Kuna eltrombopag ei eritu olulisel määral neerude kaudu ja seondub ulatuslikult plasmavalkudega, ei ole hemodialüüs efektiivne meetod eltrombopagi organismist eemaldamiseks.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX05.

Toimemehhanism

Trombopoetiin (TPO) on põhiline tsütokiin, mis osaleb megakariüopoeesi ja trombotsüütide produktsiooni regulatsioonis, ning on trombopoetiini retseptori (TPO-R) endogeenne ligand. Eltrombopaažil on koostoime inimese TPO-R-i transmembraanse domeeniga ja see käivitab signaalide ülekande kaskaadid sarnaselt, kuid mitte identselt endogeensele trombopoetiinile, kutsudes esile proliferatsiooni ja diferentseerumise luuüdi eellasrakkudest.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Immuunse (primaarse) trombotsütopeenia (ITP) uuringud

Kahes III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus RAISE (TRA102537) ja TRA100773B ning kahes avatud uuringus REPEAT (TRA108057) ja EXTEND (TRA105325) hinnati eltrombopaaži ohutust ja efektiivsust eelnevalt ravitud ITP-ga täiskasvanud patsientidel. Kokku manustati eltrombopaaži 277 ITP patsiendile vähemalt 6 kuu ja 202 patsiendile vähemalt ühe aasta vältel. Ühe ravirühmaga II faasi uuringus TAPER (CETB115J2411) hinnati eltrombopaaži ohutust ja efektiivsust ja selle võimet tekitada püsivat ravivastust pärast ravi katkestamist 105 ITP-ga täiskasvanud patsiendil, kellel tekkis ägenemine või kes ei reageerinud ravile esimese rea kortikosteroidiga.

Platseebokontrollitud topeltpimeuuringud

RAISE:

197 ITP patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaaži (n=135) või platseebot (n=62) ning randomiseerimine stratifitseeriti splenektoomia staatuse, uuringueelse ITP ravimi kasutamise ja trombotsüütide arvu algtaseme järgi. Eltrombopaaži annust korrigeeriti 6-kuulise raviperioodi jooksul trombotsüütide arvu individuaalsete väärtuste alusel. Kõik patsiendid alustasid ravi 50 mg eltrombopaažiga. 29. päevast kuni ravi lõpuni said 15...28% eltrombopaažiga ravitud patsientidest säilitusannusena ≤ 25 mg ning 29...53% said 75 mg.

Lisaks võisid patsiendid lõpetada samaaegselt kasutatud ITP ravimite võtmise ja saada abiravimeid vastavalt kohalikule tavapraktikale. Enam kui pooled mõlema ravirühma kõikidest patsientidest said ≥ 3 eelnevat ITP ravimit ja 36% -le oli eelnevalt tehtud splenektoomia.

Keskmine uuringueelne trombotsüütide arv oli 16 000/ μ l mõlemas ravirühmas ning eltrombopaaži rühmas püsis see üle 50 000/ μ l kõikidel raviaegsetel visiitidel alates 15. päevast; platseeborühmas aga püsis keskmine trombotsüütide arv kogu uuringu kestel < 30 000/ μ l.

Trombotsüütide arvu ravivastuse vahemikus 50 000...400 000/ μ l abiravimi puudumisel saavutas 6-kuulise raviperioodi jooksul oluliselt rohkem patsiente eltrombopaaži rühmas, $p < 0,001$.

Viiskümmend neli protsenti eltrombopaažiga ravitud patsientidest ja 13% platseebot saanud patsientidest saavutasid selle ravivastuse pärast 6 ravinädalat. Sarnane trombotsüütide vastus püsis kogu uuringu kestel; 6-kuulise raviperioodi lõpus täheldati ravivastust 52% ja 16% patsientidest.

Tabel 4 Uuringu RAISE teisesed efektiivsuse tulemused

	Eltrombopaag N=135	Platseebo N=62
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Nädalate arv kokku, mil trombotsüütide arv oli $\geq 50\ 000 \dots 400\ 000/\mu\text{l}$, keskmine (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patsiendid, kellel jäi $\geq 75\%$ mõõdetud tulemustest sihtvahemiku piiridesse ($50\ 000 \dots 400\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -väärtus ^a	< 0,001	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 1...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,012	
Patsiendid, kellel tekkis verejooks (WHO 2...4. raskusaste) mis tahes ajal 6 kuu jooksul, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,002	
Abiravimit vajanud patsiendid, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,001	
Uuringueelselt ITP ravi saanud patsiendid (n)	63	31
Patsiendid, kes püüdsid vähendada uuringueelse ravi annust või uuringueelse ravi lõpetada, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,016	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

b 21 eltrombopaagiga ravitud patsienti 63-st (33%), kes kasutasid uuringueelselt ITP ravimit, lõpetasid püsivalt kõikide uuringueelselt kasutatud ITP ravimite võtmise.

Uuringueelselt teatas üle 70% kummagi ravirühma ITP patsientidest mis tahes raskusastme verejooksust (WHO 1...4. raskusaste) ja üle 20% kliiniliselt olulisest verejooksust (WHO 2...4. raskusaste). Mis tahes raskusega verejooksuga (1...4. raskusaste) ja kliiniliselt olulise verejooksuga (2...4. raskusaste) eltrombopaagiga ravitud patsientide protsent vähenes ligikaudu 50% algväärtusest 15. päevast kuni ravi lõpuni kogu 6-kuulise raviperioodi jooksul.

TRA100773B:

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravile reageerinute protsent, mida defineeriti kui ITP patsiente, kellel suurenes trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ 43. päevaks algväärtusest $< 30\ 000/\mu\text{l}$; ravile reageerinuteks loeti patsiendid, kes katkestasid uuringu enneaegselt trombotsüütide arvu $> 200\ 000/\mu\text{l}$ tõttu, muudel põhjustel uuringu katkestanud patsiendid loeti ravile mittereageerinuteks hoolimata trombotsüütide arvust. Kokku 114 eelnevalt ravitud ITP-ga patsienti randomiseeriti 2:1 saama eltrombopaagi (n=76) või platseebot (n=38).

Tabel 5 Efektiivsuse tulemused uuringust TRA100773B

	Eltrombopaag N=74	Platseebo N=38
Põhilised esmased tulemusnäitajad		
Efektiivsuse analüüsiks sobilikud patsiendid, n	73	37
Patsiendid trombotsüütide arvuga $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pärast kuni 42 päeva kestnud ravi (võrreldes algväärtusega $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>p</i> -väärtus ^a	< 0,001	
Põhilised teisesed tulemusnäitajad		
Patsiendid, kellel hinnati 43. päeval verejooksu esinemist, n	51	30
Verejooks (WHO 1...4. raskusaste) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>p</i> -väärtus ^a	0,029	

a Logistilise regressiooni mudel, mida kohandati randomiseerimise stratifikatsioonimuutujate järgi

Uuringutes RAISE ja TRA100773B oli ravivastus eltrombopaagile platseeboga võrreldes sarnane hoolimata ITP ravimite kasutamisest, splenektomia staatusest ja trombotsüütide arvu algväärtusest ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) randomiseerimise ajal.

Uuringutes RAISE ja TRA100773B ei saavutatud trombotsüütide arvu algväärtusega $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ ITP patsientide alarühmas trombotsüütide keskmise arvu sihtväärtust ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), kuigi mõlemas uuringus reageeris ravile 43% eltrombopaagi saanud patsientidest pärast 6 ravinädalat. Lisaks saavutas uuringus RAISE 6-kuulise raviperioodi lõpus ravivastuse 42% eltrombopaagi saanud patsientidest, kellel oli trombotsüütide arvu algväärtus $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$. Uuringus RAISE said 42...60% eltrombopaagiga ravitud patsientidest 75 mg 29. päevast kuni ravi lõpuni.

Avatud kontrollrühmata uuringud

REPEAT (TRA108057):

Selles avatud korduvate annuste uuringus (3 tsükli 6-nädalast ravi, millele järgnes 4-nädalane ravivaba periood) leiti, et eltrombopaag-ravi korduvate kuuride episoodilisel kasutamisel ravivastus ei kadunud.

EXTEND (TRA105325):

Selles avatud jätku-uuringus, kus eltrombopaagi manustati 302 ITP patsiendile, said 218 patsienti ravi 1 aasta, 180 patsienti 2 aasta, 107 patsienti 3 aasta, 75 patsienti 4 aasta, 34 patsienti 5 aasta ja 18 patsienti 6 aasta jooksul. Keskmise uuringueelne trombotsüütide arv enne eltrombopaagi manustamist oli $19\ 000/\mu\text{l}$. Keskmise trombotsüütide arv 1, 2, 3, 4, 5, 6 ja 7 aasta möödudes oli vastavalt $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ ja $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411):

See oli ühe ravirühmaga II faasi uuring ITP-ga patsientidel, keda raviti eltrombopaagiga pärast seda, kui ravi esimese rea kortikosteroididega ei toimunud, sõltumata diagnoosi saamise ajast. Kokku kaasati uuringusse 105 patsienti ja neil alustati ravi 50 mg eltrombopaagiga üks kord ööpäevas (25 mg üks kord ööpäevas Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidele). Eltrombopaagi annust kohandati raviperioodi jooksul vastavalt individuaalsele trombotsüütide arvule eesmärgiga saavutada trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Uuringusse kaasatud ja vähemalt ühe eltrombopaagi annuse saanud 105-st patsiendist lõpetas ravi 69 patsienti (65,7%) ning 36 patsienti (34,3%) katkestas ravi varakult.

Püsiva ravivastuse analüüs

Esmaseks tulemusnäitajaks oli püsiva ravivastusega patsientide hulk kuni 12. kuuni. Patsientidel, kes saavutasid trombotsüütide arvaks $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ja kelle trombotsüütide arv püsis $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ kahe kuu jooksul (ilma väärtusteta alla $70\ 000/\mu\text{l}$), oli võimalik eltrombopaaagi annust vähendada ja ravi lõpetada. Et patsienti saaks pidada püsiva ravivastuse saavutanuks, pidi patsiendi trombotsüütide arv olema jätkuvalt $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, patsiendil ei tohtinud esineda veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist, seda nii ravi vähendamise perioodil kui ka pärast ravi katkestamist kuni 12. kuuni.

Ravi vähendamise kestus oli individuaalne ning sõltus algannusest ja patsiendi ravivastusest. Stabiilsete trombotsüütide väärtuste korral oli soovitatav annust vähendada 25 mg haaval iga kahe nädala järel. Pärast seda, kui ööpäevane annus oli olnud kaks nädalat 25 mg, manustati 25 mg annust üle päeva täiendava kahe nädala jooksul ja seejärel ravi lõpetati. Ida-/Kagu-Aasia päritolu patsientidel toimus ravi vähendamine väiksemate, 12,5 mg koguste kaupa igal teisel nädalal. Haiguse retsidiveerumisel (määratletud kui trombotsüütide arv $< 30\ 000/\mu\text{l}$) alustasid patsiendid uut ravikuuri eltrombopaaagiga sobivas algannuses.

89 patsienti (84,8%) saavutasid täieliku ravivastuse (trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (aste 1 tabelis 6); 65 patsienti (61,9%) säilitasid täieliku ravivastuse vähemalt 2 kuu jooksul, kusjuures trombotsüütide arv ei langenud alla $70\ 000/\mu\text{l}$ (aste 2 tabelis 6). Neljakümne neljal patsiendil (41,9%) suudeti eltrombopaaagi annust vähendada kuni ravi lõpetamiseni, samal ajal kui trombotsüütide arv püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ ja veritsusjuhtumeid ega päästeravi kasutamist ei esinenud (aste 3 tabelis 6).

Uuring täitis esmase eesmärgi, näidates, et eltrombopaaag suutis 12. kuuks 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 32-l (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI: 21,9, 40,2) esile kutsuda püsiva ravivastuse ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 4 tabelis 6). 24. kuuks oli 105-st uuringusse kaasatud patsiendist 20-l (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) püsiv ravivastus ilma veritsusjuhtumiteta või päästeravi kasutamiseta (aste 5 tabelis 6).

Püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist 12. kuuni oli 33,3 nädalat (miinimum-maksimum: 4-51) ja püsiva ravivastuse keskmine kestus pärast ravi katkestamist kuni 24. kuuni oli 88,6 nädalat (miinimum-maksimum: 57-107).

Pärast eltrombopaaagi ravi vähendamist ja lõpetamist kadus ravivastus 12-l patsiendil, neist 8 alustas uuesti ravi eltrombopaaagiga ja 7-l patsiendil paranes ravivastus.

Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul esines trombemboolilisi juhtumeid 6-l patsiendil 105-st (5,7%), nendest kolmel patsiendil (2,9%) tekkis süvaveenide tromboos, ühel patsiendil (1,0%) pindmiste veenide tromboos ja üks patsient (1,0%) koges siinustromboosi, ühel patsiendil (1,0%) esines ajuveresoonekonna sündmus ja ühel patsiendil (1,0%) kopsuemboolia. Kuuest patsiendist 4-l tekkisid 3. või kõrgema astme trombemboolilised sündmused ning 4-l patsiendil esines tõsine trombemboolia. Surmaga lõppenud juhtumitest ei teatatud.

Kahekümnel patsiendil 105-st (19,0%) esines enne ravi alustamist kerge kuni raske veritsus. Viiel patsiendil 65-st (7,7%), kes vähendasid raviannust, esines vähendamise ajal kerget kuni mõõdukat veritsust. Raviannuse vähendamise ajal ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Kahel patsiendil 44-st (4,5%), kes vähendasid ja katkestasid eltrombopaaagiga ravi, tekkisid pärast ravi katkestamist kuni 12 kuu jooksul kerged kuni mõõdukad verejooksud. Sel perioodil ei esinenud ühtegi tõsist verejooksu. Ükski patsient, kes katkestas eltrombopaaagi kasutamise ja keda jälgiti teist aastat, ei kogenud teisel aastal veritsust. Kaheaastase jälgimisperioodi jooksul teatati kahest surmaga lõppenud intrakraniaalsest hemorraagiast. Mõlemad sündmused ilmnesid ravi ajal, aga mitte raviannuse vähendamise ajal. Sündmusi ei peetud uuringuraviga seotuks.

Üldine ohutusanalüüs on kooskõlas varem avaldatud andmetega ning eltrombopaaagi kasutamise riski-kasu hinnang ITP patsientidel ei ole muutunud.

Tabel 6 Uuringus TAPER 12. ja 24. kuul (täisanalüüs) püsiva ravivastusega patsientide osakaal

	Kõik patsiendid N=105		Hüpoteesi test	
	n (%)	95% CI	p- väärtus	Hüpoteesi kummutamine
Aste 1: Patsiendid, kes saavutasid vähemalt ühel korral trombotsüütide väärtuse $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$	89 (84,8)	(76,4...91,0)		
Aste 2: Patsiendid, kes säilitasid stabiilse trombotsüütide väärtuse kahe kuu jooksul pärast $100\ 000/\mu\text{l}$ väärtuse saavutamist ($<70\ 000/\mu\text{l}$ väärtusi analüüsides ei olnud)	65 (61,9)	(51,9...71,2)		
Aste 3: Patsiendid, kellel eltrombopaagi annuse vähendamise ajal kuni ravi katkestamiseni püsis trombotsüütide väärtus $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	44 (41,9)	(32,3...51,9)		
Aste 4: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus kuni 12. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	32 (30,5)	(21,9...40,2)	$<0,0001^*$	Jah
Aste 5: Patsiendid, kellel oli püsiv ravivastus 12. kuust 24. kuuni ja kellel trombotsüütide väärtus püsis $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, veritsust ei esinenud ja päästeravi ei kasutatud	20 (19,0)	(12,0...27,9)		

N: patsientide koguarv ravirühmas. See on protsendi (%) arvutamise tehtes nimetaja.

n: Patsientide arv vastavas kategoorias.

Sagedusjaotuse 95% CI arvutati Clopperi-Pearsoni täpse meetodiga. Clopperi-Pearsoni testi kasutati selleks, et kontrollida, kas ravile vastanute osakaal oli $>15\%$. Esitatakse CI ja p-väärtused

* Näitab (ühepoolset) statistilist olulisust 0,05 tasemel.

Ravivastuse analüüsi tulemused aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest

N=105 patsiendil viidi läbi *ad-hoc* analüüs aja järgi alates ITP diagnoosi saamisest, et hinnata ravivastust eltrombopaagile nelja erineva ITP kategooria lõikes aja järgi alates diagnoosist (äsja diagnoositud ITP <3 kuud, püsiv ITP 3... <6 kuud, püsiv ITP 6... ≤ 12 kuud ja krooniline ITP >12 kuud). 49% patsientidel (n=51) oli ITP diagnoos <3 kuu, 20% (n=21) oli 3... <6 kuud, 17% (n=18) 6... ≤ 12 kuud ja 14% (n=15) >12 kuud.

Vaheandmete kuupäevani (22. oktoober 2021) said patsiendid eltrombopaagi mediaanse ajaga (Q1-Q3) 6,2 kuud (2,3...12,0 kuud). Mediaanne (Q1-Q3) uuringueelne trombotsüütide arv oli $16\ 000/\mu\text{l}$ (7800...28 000/ μl).

Trombotsüütide arvu vastus, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 84% (95% CI: 71...93%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 91% (95% CI: 70...99%) ja 94% (95% CI: 73...100%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Täieliku ravivastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral 9. nädalaks abiravimit vajamata, saavutati 75% (95% CI: 60...86%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 76% (95% CI: 53...92%) ja 72% (95% CI: 47...90%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 87% (95% CI: 60...98%) kroonilise ITP patsientidel.

Püsiva vastuse määr, defineeritud kui trombotsüütide arv $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 järjestikusel hindamisel 8-st abiravimit vajamata uuringu esimese 6 kuu jooksul, oli 71% (95% CI: 56...83%) äsja diagnoosi saanud ITP patsientidel, 81% (95% CI: 58...95%) ja 72% (95% CI: 47...90,3%) püsiva diagnoosiga ITP patsientidel (st vastavalt ITP diagnoosiga 3... <6 kuud ja 6... ≤ 12 kuud) ja 80% (95% CI: 52...96%) kroonilise ITP patsientidel.

WHO verejooksu skaala (WHO Bleeding Scale) hinnangul ulatus äsja diagnoosi saanud ja püsiva ITP diagnoosiga patsientide proportsioon 4. nädalal alates 88% kuni 95% võrreldes 37% kuni 57% uuringueelselt. Kroonilise ITP patsientidel oli see 93% võrreldes 73% uuringueelselt.

Eltrombopaagi ohutus oli püsiv kõikide ITP kategooriate lõikes ja kooskõlas selle teadaoleva ohutusprofiiliga.

Eltrombopaagi ja teisi ravivõimalusi (nt splenektoomia) võrdlevaid kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Enne ravi alustamist tuleb kaaluda eltrombopaagi pikaajalise ravi ohutust.

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi ohutust ja efektiivsust lastel hinnati kahes kliinilises uuringus.

TRA115450 (PETIT2):

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli püsiv ravivastus, mida defineeriti kui patsientide osakaal, kellel võrdluses platseeboga tekkis ravivastus eltrombopaagile ning trombotsüütide arv oli $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt 6 nädalal 8-st (abiravimit vajamata), mõõdetuna topeltpimendatud randomiseerimisperioodi nädalatel 5 kuni 12. Patsiendid olid kroonilise ITP diagnoosiga ja ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal või meditsiinilistel põhjustel ei olnud võimalik jätkata teise ITP raviga ning kelle trombotsüütide arv oli $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Üheksakümmend kaks patsienti randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi (n=63) või platseeborühma (n=29). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (40%) võrreldes platseeborühmaga (3%) (riskisuhe: 18,0 [95% CI: 2,3...140,9]; $p < 0,001$), see tulemus oli kõigis kolmes vanusekohordis sarnane (tabel 7).

Tabel 7 Trombotsüütide püsiva ravivastuse määr vanusekohortide järgi ITP-ga lastel

	Eltrombopaag n/N (%) [95% CI]	Platseebo n/N (%) [95% CI]
Kohort 1 (12 kuni 17 aastat)	9/23 (39%) [20...61%]	1/10 (10%) [0...45%]
Kohort 2 (6 kuni 11 aastat)	11/26 (42%) [23...63%]	0/13 (0%) [Ei kohaldata]
Kohort 3 (1 kuni 5 aastat)	5/14 (36%) [13...65%]	0/6 (0%) [Ei kohaldata]

Randomiseerimisperioodil vajas abiravimit statistiliselt oluliselt vähem eltrombopaagiga ravitud patsiente võrreldes platseeboga (19% [12/63] vs 24% [7/29], $p = 0,032$).

Enne uuringu algust teatasid mis tahes verejooksudest (WHO 1...4. raskusaste) 71% patsientidest eltrombopaagi rühmas ja 69% platseeborühmas. 12. nädalaks vähenes eltrombopaagi rühmas verejooksudest teatamine poole võrra võrreldes ravieelsega (36%). Platseeborühmas teatasid 12. nädalal verejooksudest 55% patsientidest.

Ainult uuringu avatud faasis lubati patsientidel vähendada või katkestada ITP ravi, mis oli patsiendile määratud enne uuringu algust ning 53% (8/15) patsientidest said vähendada (n=1) või katkestada (n=7) varasema ITP ravi, milleks olid peamiselt glükokortikosteroidid, sealjuures vajamata abiravimit.

TRA108062 (PETIT):

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid trombotsüütide arvu $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ vähemalt ühel korral randomiseerimisperioodi nädalate 1 kuni 6 jooksul. Patsientidel diagnoositi ITP vähemalt 6 kuud tagasi ja nad ei reageerinud teistele ravidele või oli tekkinud ägenemine vähemalt ühe eelneva ITP ravi ajal ning nende trombotsüütide arv oli $< 30\ 000/\mu\text{l}$ ($n=67$). Patsiendid randomiseeriti kolme vanusekohorti (2:1) vastavalt kas eltrombopaagi ($n=45$) või platseeborühma ($n=22$). Eltrombopaagi annust kohandati vastavalt individuaalse patsiendi trombotsüütide arvule.

Kokkuvõttes saavutas esmase tulemusnäitaja oluliselt suurem osakaal eltrombopaagiga ravitud patsiente (62%) võrreldes platseeborühmaga (32%) (riskisuhe: 4,3 [95% CI: 1,4...13,3]; $p = 0,011$).

PETIT 2 uuringus esines 20 nädalal 24-st ja PETIT uuringus 15 nädalal 24-st püsiv ravivastus 50%-l esialgse ravivastusega patsientidest.

Kroonilise C-hepatiidiga seotud trombotsütopeenia uuringud

Eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust trombotsütopeeniaga HCV infektsiooniga patsientide ravis hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus. ENABLE 1 uuringus kasutati antiviraalseks raviks alfa-2a-peginterferooni koos ribaviriiniga ja ENABLE 2 uuringus kasutati alfa-2b-peginterferooni koos ribaviriiniga. Patsiendid ei saanud otseselt toimivaid antiviraalseid aineid. Mõlemasse uuringusse kaasati patsiendid, kellel trombotsüütide arv oli $< 75\ 000/\mu\text{l}$ ning nad jaotati gruppidesse vastavalt trombotsüütide arvule ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ kuni $< 75\ 000/\mu\text{l}$), skriinides HCV RNA ($< 800\ 000$ IU/ml ja $\geq 800\ 000$ IU/ml), ja HCV genotüüpe (genotüüp 2/3, ja genotüüp 1/4/6).

Haiguse näitajad algtasemel olid mõlemas uuringus sarnased ning vastasid kompenseeritud tsirroosiga HCV patsientide populatsioonile. Enamusel patsientidest oli HCV genotüüp 1 (64%) ning sidekoestunud fibroos/tsirroos. 31% patsientidest oli saanud eelneval HCV ravi, peamiselt pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Algtaseme trombotsüütide arvu mediaan oli $59\ 500/\mu\text{l}$ mõlemas ravirühmas: 0,8%, 28% ja 72% uuringusse kaasatud patsientidest oli trombotsüütide arv vastavalt $< 20\ 000/\mu\text{l}$, $< 50\ 000/\mu\text{l}$ ja $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Uuringud koosnesid kahest faasist – antiviraalse ravi eelne faas ja antiviraalse ravi faas. Antiviraalse ravi eelses faasis said patsiendid avatud disainiga eltrombopaagi, et suurendada trombotsüütide arvu kuni $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus ja $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus. Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv ($\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus või $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus) saavutati mediaanse ajaga 2 nädalat.

Efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks mõlemas uuringus oli püsiv viroloogiline vastus (SVR), mida defineeriti kui protsent patsientidest, kellel HCV-RNA ei olnud määratav 24ndal nädalal pärast planeeritud raviperioodi lõpetamist.

Mõlemas uuringus saavutas SVR'i märkimisväärselt suurem osa patsientidest, keda raviti eltrombopaagiga ($n=201$, 21%) võrreldes platseebot saanutega ($n=65$, 13%) (vt tabel 8). SVR'i saavutanud patsientide osa oli parem kõigis alagruppides randomiseerimise kihtides (algtaseme trombotsüütide arv ($< 50\ 000$ vs $> 50\ 000$), viiruse hulk ($< 800\ 000$ IU/ml vs $\geq 800\ 000$ IU/ml) ja genotüüp (2/3 vs 1/4/6)).

Tabel 8 HCV patsientide viroloogiline vastus ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus

	Koondandmed		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patsiendid, kes saavutavad eesmärgiks seatud trombotsüütide arvu ja alustavad antiviraalse raviga ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo	Eltrombopaa g	Platseebo
Patsientide koguarv, kes alustavad antiviraalse ravi faasi	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% patsientidest, kes saavutavad viroloogilise vastuse					
Üldine SVR^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV RNA genotüüp</i>						
Genotüüp 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotüüp 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albumiini tasemed^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>MELD skoor^f</i>						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

^a Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2a-peginterferooniga (180 mikrogrammi üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüüpidele 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1200 mg ööpäevas suukaudselt, kaheks annuseks jagatuna)

^b Eltrombopaa kombinatsioonis alfa-2b-peginterferooniga (1,5 mikrogrammi/kg üks kord nädalas 48 nädalat genotüüpidele 1/4/6; 24 nädalat genotüübile 2/3) koos ribaviriiniga (800 kuni 1400 mg suukaudselt kaheks annuseks jagatuna)

^c Eesmärgiks seatud trombotsüütide arv oli $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 1 uuringus ja $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ ENABLE 2 uuringus. ENABLE 1 uuringus randomiseeriti 682 patsienti antiviraalse ravi faasi, kuid 2 patsienti keeldusid osalemisest enne antiviraalse ravi alustamist.

^d p-väärtus <0,05 eltrombopaa *versus* platseebo

^e 64% patsientidest, kes osalesid ENABLE 1 ja ENABLE 2 uuringus, oli genotüüp 1

^f *Post-hoc* analüüs

Uuringute teised sekundaarsed tulemused sisaldasid järgmist: võrreldes platseeboga katkestas märkimisväärselt vähem eltrombopaa ravitud patsiente antiviraalse ravi (45% vs 60%, $p = <0,0001$). Võrreldes platseeboga ei vajanud suurem proportsioon eltrombopaa ravitud patsiente mingisugust antiviraalse ravimi annuse vähendamist (45% vs 27%). Eltrombopaa-ravi pikendas ja vähendas peginterferooni annuse vähendamisi.

Raske aplastiline aneemia

Eltrombopaagi uuriti ühe uuringuharuga ühekeskuselises avatud uuringus, kuhu oli kaasatud 43 raske aplastilise aneemiaga patsienti, kellel esines ravile allumatu trombotsütoopenia vähemalt ühe eelnenud immunosupressiivse raviga ning kelle trombotsüütide arv oli $\leq 30\,000/\mu\text{l}$.

Enamikul patsientidest ehk 33-l (77%) oli „primaarne ravile allumatu haigus“ ehk definitsiooni järgi puudus varasem arvestatav ravivastus immunosupressiivsele ravile. Ülejäänud 10-l patsiendil ei tekkinud varasemale ravile piisavat ravivastust trombotsüütide osas. Kõik 10 osalenut olid saanud eelnevalt vähemalt 2 immunosupressiivset ravi ning 50% olid saanud eelnevalt vähemalt 3 immunosupressiivset ravi. Välja jäeti patsiendid, kellel oli diagnoositud Fanconi aneemia, asjakohasele ravile allumatu infektsioon, PNH rakuklooni osakaal neutrofiilide hulgas $\geq 50\%$.

Ravile eelnenud trombotsüütide mediaanne arv oli $20\,000/\mu\text{l}$, hemoglobiin 8,4 g/dl, neutrofiilide koguarv (ANC) $0,58 \times 10^9/\text{l}$ ja retikulotsüütide koguarv $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Kaheksakümmend kuus protsenti patsientidest sõltusid erütrotsüütide ülekannetest ning 91% patsientidest sõltusid trombotsüütide ülekannetest. Enamik patsiente (84%) oli eelnevalt saanud 2 immunosupressiivset ravi. Kolmel patsiendil esinesid enne ravi tsütogeneetilised kõrvalekalded.

Esmane tulemusnäitaja oli hematoloogiline vastus hinnatuna pärast 12-nädalast eltrombopaag-ravi. Hematoloogiline ravivastus kinnitati, kui üks või rohkem järgmistest kriteeriumitest kehtis: 1) trombotsüütide arv suurenes $20\,000/\mu\text{l}$ võrreldes ravieelsega või trombotsüütide arv püsib stabiilsena, olles sõltumatu ülekannetest vähemalt 8 nädala jooksul; 2) hemoglobiinisisalduse suurenemine $>1,5\text{g/dl}$ või erütrotsüütide ülekannete vähenemine ≥ 4 ühiku võrra 8 järjestikusel nädalal; 3) neutrofiilide koguarvu suurenemine 100% võrra või neutrofiilide koguarvu suurenemine $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Hematoloogilise ravivastuse määr oli 40% (17/43 patsiendist; 95% CI 25...56); enamasti esines ravivastus ühe vererakutüübi osas (13/17, 76%), samas oli 12. nädalaks tekkinud 3 patsiendil ravivastus kahe vererakutüübi osas ning 1 patsiendil kolme vererakutüübi osas. Ravi eltrombopaagiga katkestati, kui 16. nädalaks ei olnud tekkinud hematoloogilist ravivastust ega sõltumatust vereülekannetest. Ravivastuse saavutanud patsiendid jätkasid ravi uuringu jätkufaasis. Jätkufaasi kaasati kokku 14 patsienti. Nendest üheksa saavutasid ravivastuse mitme vererakutüübi osas, 4 patsienti 9-st jätkasid ravi ning 5 vähendasid eltrombopaag-ravi ning suutsid säilitada ravivastuse (mediaanne aeg: 20,6 kuud, vahemik: 5,7...22,5 kuud). Ülejäänud 5 patsienti katkestasid ravi, nendest kolm tüsistumise tõttu 3. kuu jätku-uuringu visiidil.

Eltrombopaag-ravi ajal saavutas 59% (23/39) sõltumatuse trombotsüütide ülekannetest (28 päeva ilma trombotsüütide ülekanneteta) ning 27% (10/37) saavutas sõltumatuse erütrotsüütide ülekannetest (56 päeva ilma erütrotsüütide ülekanneteta). Pikim trombotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse mittesaavutanute hulgas 27 päeva (mediaan). Pikim trombotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse saavutanute hulgas 287 päeva (mediaan). Pikim erütrotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse mittesaavutanute hulgas 29 päeva (mediaan). Pikim erütrotsüütide ülekannete vaba periood oli ravivastuse saavutanute hulgas 266 päeva (mediaan).

Üle 50% ravivastuse saajatest, kes olid ravile eelnevalt sõltuvad vereülekannetest, vähenes nii trombotsüütide kui erütrotsüütide ülekannete vajadus $>80\%$ võrreldes ravieelsega.

Seniste tulemustega on kooskõlas esmased tulemused täiendavast uuringust (uuring ELT116826), mis on käimasolev mitterandomiseeritud II faasi avatud uuringu raske aplastilise aneemiaga patsientidel, kelle haigus ei ole ravile allunud. Piiratud andmed on saadud planeeritud 60 patsiendi asemel 21 patsiendilt, kellest 52% saavutasid 6. kuuks hematoloogilise ravivastuse. 45%-l patsientidest teatati ravivastusest mitme vererakutüübi osas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Farmakokineetika

Uuringutes TRA100773A ja TRA100773B osalenud 88 ITP-ga patsiendilt saadud andmeid eltrombopaagi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera kohta kombineeriti populatsiooni farmakokineetilises analüüsis osalenud 111 tervelt täiskasvanud patsiendilt saadud andmetega. Eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused ITP patsientidel on toodud tabelis 9.

Tabel 9 Eltrombopaagi püsiseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) ITP-ga täiskasvanutel

Eltrombopaagi annus, üks kord ööpäevas	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , µg.h/ml	C_{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39...58)	3,78 (3,18...4,49)
50 mg	34	108 (88...134)	8,01 (6,73...9,53)
75 mg	26	168 (143...198)	12,7 (11,0...14,5)

a $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmete põhjal.

Eltrombopaagi plasma kontsentratsiooni-aja andmed, mis koguti III faasi uuringutesse TPL103922/ENABLE 1 ja TPL108390/ENABLE 2 kaasatud 590 HCV'ga patsiendilt, kombineeriti andmetega, mis saadi HCV'ga patsientidelt II faasi uuringust TPL102357 ja tervelt täiskasvanud isikutelt populatsiooni farmakokineetika analüüsist. Plasma eltrombopaagi C_{max} ja $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused III faasi uuringutesse kaasatud HCV patsientidel on toodud iga uuritud annuse kohta tabelis 10.

Tabel 10 Eltrombopaagi püsiseisundi farmakokineetiliste näitajate geomeetrilised keskmised (95% usaldusvahemikud) kroonilise HCV-ga patsientidel

Eltrombopaagi annus (1 kord ööpäevas)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109...128)	6,40 (5,97...6,86)
50 mg	119	166 (143...192)	9,08 (7,96...10,35)
75 mg	45	301 (250...363)	16,71 (14,26...19,58)
100 mg	96	354 (304...411)	19,19 (16,81...21,91)

Andmed on esitatud geomeetrilise keskmisena (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} väärtused põhinevad populatsiooni farmakokineetika *post-hoc* andmetel iga patsiendi kõrgeimal annusel.

Imendumine ja biosaadavus

Pärast suukaudset manustamist saabub eltrombopaagi maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...6 tunni möödudes. Eltrombopaagi manustamisel koos antatsiidide või teiste polüvalentseid katioone sisaldavate toodetega (nagu piimatooted ja mineraalainete preparaadid) väheneb oluliselt eltrombopaagi ekspositsioon (vt lõik 4.2). Suhtelise biosaadavuse uuringus täiskasvanutel oli suukaudse suspensiooni plasma $AUC_{(0-\infty)}$ 22% suurem võrreldes õhukese polümeerikattega tablettivormiga. Eltrombopaagi absoluutne suukaudne biosaadavus inimestel ei ole kindlaks tehtud. Uriiniga eritumise ja metaboliitide väljaheitel põhjal on ravimiga seotud materjali imendumine pärast eltrombopaagi lahuse ühekordse 75 mg annuse suukaudset manustamist hinnanguliselt vähemalt 52%.

Jaotumine

Eltrombopaag seondub suurel määral inimese plasmavalkudega (>99,9%), peamiselt albumiiniga. Eltrombopaag on BCRP substraat, kuid ei ole P-glükoproteiini või OATP1B1 substraat.

Biotransformatsioon

Eltrombopaag metaboliseerub peamiselt lõhustumise, oksüdatsiooni ja konjugatsiooni teel glükuroonhappe, glutatiooni või tsüsteiiniga. Radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringus inimestel moodustas ravim ligikaudu 64% plasma radioaktiivse süsiniku AUC_{0-∞}-st. *In vitro* uuringud näitavad, et CYP1A2 ja CYP2C8 vastutavad eltrombopaagi oksüdatiivse metabolismi eest. Uridiindifosoglükuronüültransferaas UGT1A1 ja UGT1A3 vastutavad glükuronisatsiooni eest ning seedetrakti alumise osa bakterid võivad olla vastutavad lõhustumise eest.

Eritumine

Imendunud eltrombopaag metaboliseerub ulatuslikult. Eltrombopaagi peamine eritumistee on roojaga (59%) ning 31% annusest leidub uriini metaboliitidena. Muutumatu kujul eltrombopaagi uriinis ei leidu. Roojaga erituv muutumatu kujul eltrombopaag moodustab umbes 20% annusest. Eltrombopaagi plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 21...32 tundi.

Farmakokineetilised koostoimed

Inimestel läbi viidud radioaktiivselt märgistatud eltrombopaagi uuringu põhjal on glükuronisatsioonil vähemtähtis roll eltrombopaagi metabolismis. Inimese maksa mikrosoomide uuringute põhjal on UGT1A1 ja UGT1A3 eltrombopaagi glükuronisatsiooni eest vastutavad ensüümid. *In vitro* oli eltrombopaag mitme UGT ensüümi inhibiitor. Glükuronisatsiooniga seotud kliiniliselt olulisi koostoimeid ei ole oodata, sest üksikute UGT ensüümide osalus eltrombopaagi glükuronisatsioonis on piiratud.

Ligikaudu 21% eltrombopaagi annusest võib läbida oksüdatiivse metabolismi. Inimese maksa mikrosoomide uuringud tegid kindlaks CYP1A2 ja CYP2C8 eltrombopaagi oksüdatsiooni eest vastutavate ensüümidena. *In vitro* ja *in vivo* andmete põhjal ei inhibeeri ega indutseeri eltrombopaag CYP ensüüme (vt lõik 4.5).

In vitro uuringud näitavad, et eltrombopaag on OATP1B1 transportsüsteemi inhibiitor ja BCRP transportsüsteemi inhibiitor ning eltrombopaagi toimel suurenes kliinilises koostoimeuuringus OATP1B1 ja BCRP substraadi rosuvastatiini ekspositsioon (vt lõik 4.5). Eltrombopaagi kliinilistes uuringutes soovitati statiinide annuse 50% vähendamist.

Eltrombopaag kelaadib polüvalentseid katioone, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

In vitro uuringud on näidanud, et eltrombopaag ei ole orgaanilise anioone transportiva polüpeptiidi OATP1B1, substraat, kuid on selle transporteri inhibiitor (IC₅₀ väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]). *In vitro* uuringud on näidanud ka seda, et eltrombopaag on rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) substraat ja inhibiitor (IC₅₀ väärtus 2,7 mikroM [1,2 mikroM/ml]).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist neerukahjustusega täiskasvanud patsientidele. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 32...36% madalam ja raske neerukahjustusega patsientidel 60% madalam kui tervetel vabatahtlikel. Neerukahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seonduvata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni. Neerufunktsiooni häirega patsiendid peavad eltrombopaagi kasutama ettevaatusega ja neid tuleb hoolikalt jälgida, näiteks mõõtes seerumi kreatiniinisaldust ja/või tehes uriinianalüüsi (vt lõik 4.2). Nii mõõduka kui raske neeru- ja maksafunktsioonihäirega patsientidel ei ole eltrombopaagi efektiivsust ja ohutust veel välja selgitatud.

Maksakahjustus

Eltrombopaagi farmakokineetikat on uuritud pärast ravimi manustamist maksakahjustusega täiskasvanud patsientidel. Pärast ühekordse 50 mg annuse manustamist oli kerge maksakahjustusega patsientidel eltrombopaagi $AUC_{0-\infty}$ 41% kõrgem ning mõõduka või raske maksakahjustusega patsientidel 80...93% kõrgem kui tervetel vabatahtlikel. Maksakahjustusega patsientide ja tervete vabatahtlike vahel esines ekspositsiooni oluline varieeruvus ja märkimisväärne osaline kattumine. Selle ulatuslikult valkudega seonduva ravimi puhul ei mõõdetud seonduvata eltrombopaagi (aktiivset) kontsentratsiooni.

Maksakahjustuse mõju hindamiseks eltrombopaagi farmakokineetikale pärast ravimi korduvat manustamist kasutati populatsioonifarmakokineetilist analüüsi 28-l tervel täiskasvanul ja 714-l maksafunktsioonihäirega patsiendil (673 HVC-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti). 714-st patsiendist oli 642 kerge maksakahjustusega, 67 mõõduka maksakahjustusega ja 2 raske maksakahjustusega. Tervete vabatahtlikega võrreldes olid kerge maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 87...110% kõrgemad ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel ligikaudu 111% (95% CI: 45...283%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused plasmas ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel oli ligikaudu 183% (95% CI: 90...459%) kõrgemad eltrombopaagi $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused plasmas.

Seetõttu ei soovitata eltrombopaagi kasutada maksakahjustusega (Child-Pugh skoor ≥ 5) ITP patsientidel välja arvatud juhul, kui oodatav kasu ületab portaalveeni tromboosi kindlakstehtud riski (vt lõigud 4.2 ja 4.4). HCV patsientidel tuleb eltrombopaag-ravi alustada annusega 25 mg üks kord ööpäevas (vt lõik 4.2).

Rass

Ida-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervel täiskasvanul (31 Ida-Aasiast) ja 88 ITP patsiendil (18 Ida-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-Aasia päritoluga ITP patsientidel $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 49% kõrgemad kui mitte-Ida-Aasia päritoluga patsientidel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Ida-/Kagu-Aasia elanikkonda kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HCV-ga patsiendil (145 Ida-Aasiast ja 69 Kagu-Aasiast). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid Ida-/Kagu-Aasia päritoluga patsientidel eltrombopaagi $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 55% kõrgemad kui mitte-mongoliidse rassi esindajatel, kes kuulusid peamiselt valgesse rassi (vt lõik 4.2).

Sugu

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 111 tervel täiskasvanul (14 naist) ja 88 ITP patsiendil (57 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal olid naissoost ITP patsientidel $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 23% kõrgemad kui meespatsientidel, ilma kehakaalu erinevuste järgi kohandamiseta.

Soolise kuuluvuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 635 HCV-ga patsiendil (260 naist). Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi tulemuste põhjal oli naissoost HCV patsientidel $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused ligikaudu 41% kõrgemad kui meespatsientidel.

Vanus

Vanuse mõju eltrombopaagi farmakokineetikale hinnati farmakokineetika populatsioonianalüüsi alusel - 28 tervet isikut, 673 HCV-ga patsienti ja 41 muu etioloogiaga kroonilise maksahaigusega patsienti, kes olid vanusevahemikus 19...74-aastat. Üle 75-aastaste patsientide kohta eltrombopaagi kasutamise farmakokineetilised andmed puuduvad. Eeldatavale mudelile tuginedes on eakatel (≥ 65 -aastased) patsientidel ligikaudu 41% kõrgem eltrombopaagi kontsentratsioon plasmas $AUC_{(0-\tau)}$ kui noorematel patsientidel (vt lõik 4.2).

Lapsed (vanuses 1 kuni 17 aastat)

Eltrombopaagi farmakokineetikat hinnati 168 ITP-ga lapsel, kellele manustati ravimit üks kord ööpäevas kahes uuringus, TRA108062/PETIT ja TRA115450/PETIT-2. Eltrombopaagi näiv plasmakliirens suukaudsel manustamisel (CL/F) suurenes kehamassi suurenedes. Rassi ja soo mõju eltrombopaagi näivale plasmakliirensile CL/F oli lastel ja täiskasvanutel vastavuses. Ida-/Kagu-Aasia päritoluga ITP-ga lastel oli ligikaudu 43% suurem eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ väärtused võrreldes mitte-mongoliidsete patsientidega. Naissoost ITP-ga lastel oli ligikaudu 25% suurem eltrombopaagi plasma $AUC_{(0-\tau)}$ võrreldes meessoost patsientidega.

Eltrombopaagi farmakokineetilised omadused ITP-ga lastel on tabelis 11.

Tabel 11 Püsi kontsentratsiooni faasi eltrombopaagi farmakokineetilised omaduste geomeetriselised keskmised (95% CI) ITP-ga lastel (manustamine 50 mg üks kord ööpäevas)

Vanus	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g.h/ml}$)
12 kuni 17 aastat (n = 62)	6,80 (6,17...7,50)	103 (91,1...116)
6 kuni 11 aastat (n = 68)	10,3 (9,42...11,2)	153 (137...170)
1 kuni 5 aastat (n = 38)	11,6 (10,4...12,9)	162 (139...187)

Andmed on esitatud geomeetriselise keskmisena (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ ja C_{max} põhinevad populatsiooni farmakokineetilisele *post-hoc* hinnangule

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusfarmakoloogia ja korduva annuse toksilisus

Ainulaadse spetsiifilisuse tõttu TPO retseptori suhtes ei stimuleeri eltrombopaag trombotsüütide tootmist hiirtel, rottidel või koertel. Seetõttu ei näita nendelt loomadelt saadud andmed täielikult võimalikke eltrombopaagi farmakoloogiaga seotud kõrvaltoimeid inimestel, kaasa arvatud reproduktsiooni- ja kartsinogeensuse uuringud.

Närilistel leiti raviga seotud katarakte, mis olid annusest ja ajast sõltuvad. Katarakte täheldati hiirtel pärast 6-nädalast ja rottidel pärast 28-nädalast ravi ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid ≥ 6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal täiskasvanud HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas. Kui ekspositsiooni väärtused olid hiirtel ja rottidel ≥ 4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal, ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas, täheldati katarakte vastavalt pärast 13-nädalast ja 39-nädalast ravi. Mittetalutavate annuste juures, mida manustati pesast võõrutamata noortele rottidele päevaldel 4...32 (manustamisperioodi lõpul ligikaudu vastav 2-aastasele lapsele), täheldati silma hägustumist (histoloogiat ei tehtud), kui kliiniline ekspositsioon oli 9 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist manustades 75 mg/ööpäevas, AUC põhjal. Noortel rottidel ei täheldatud talutavate annuste manustamisel katarakte, kui kliiniline ekspositsioon oli 5 korda suurem ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist, AUC põhjal. Katarakte ei ole täheldatud koertel pärast 52-nädalast ravi (2 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga lastel ja täiskasvanud patsientidel annusel 75 mg/päevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.).

Neerutorukeste kahjustust täheldati kuni 14 päeva kestnud uuringutes hiirtel ja rottidel ekspositsiooni väärtuste juures, mida üldiselt seostati haigestumuse ja suremusega. Neerutorukeste kahjustust täheldati ka 2-aastases kartsinogeensuse uuringus hiirtel, kellele manustati annuseid 25, 75 ja 150 mg/kg/ööpäevas. Toime oli vähem tõsine väiksemate annuste puhul ning seda iseloomustasid erinevad regeneratiivsed muutused. Väikseima annuse manustamise järgselt oli ekspositsioon 1,2 või 0,8 korda suurem täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 0,6 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.. Toimet neerudele ei täheldatud rottidel pärast 28 nädalat ja koertel pärast 52 nädalat ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad ning võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Hepatotsüütide degeneratsiooni ja/või nekroosi, millega sageli kaasnes maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, täheldati hiirtel, rottidel ja koertel annuste kasutamisel, mida seostati haigestumuse ja suremusega või mis olid halvasti talutavad. Toimet maksale ei täheldatud ravimi pikaajalisel manustamisel rottidele (28 nädalat) või koertele (52 nädalat) ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid vastavalt kuni 4 ja 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ning 3 ja 2 korda suuremad ITP-ga lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad või võrdsed inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Halvasti talutavate annuste kasutamisel rottidel ja koertel (>10 või 7 korra suuremad maksimaalsest ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja >4 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) täheldati lühiajalistes uuringutes retikulotsüütide arvu vähenemist ja regeneratiivset luuüdi erütroidset hüperplaasiat (ainult rottidel). Märkimisväärseid toimeid erütrotsüütide massile või retikulotsüütide arvule ei täheldatud pärast ravimi manustamist kuni 28 nädala jooksul rottidele, 52 nädala jooksul koertele ning 2 aasta jooksul hiirtele ja rottidele maksimaalselt talutavate annuste kasutamisel, mis olid 2...4 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja ≤ 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Endosteaalset hüperostoosi täheldati 28-nädalases toksilisuse uuringus rottidel, kellel kasutati mittetalutavat annust 60 mg/kg/ööpäevas (6 korda või 4 korda suurem ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Luumuutusi ei täheldatud hiirtel ega rottidel pärast ravimi kasutamist kogu eluea (2 aasta) vältel ekspositsiooni väärtuste juures, mis olid 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.

Kartsinogeensus ja mutageensus

Eltrombopaaž ei olnud kartsinogeenne hiirtel annustes kuni 75 mg/kg/ööpäevas ja rottidel annustes kuni 40 mg/kg/ööpäevas (ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid kuni 4 korda või 2 korda suuremad ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Eltrombopaaž ei olnud mutageenne ega klastogeenne bakteriaalse mutatsiooni testis ega kahes *in vivo* testis rottidel (mikrotuumade ja plaanivälise DNA sünteesi testid, 10 korda või 8 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 7 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist C_{max} põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas.). *In vitro* hiirte lümfoomi testis oli eltrombopaaž vähesel määral positiivne (mutatsioonide sageduse <3-kordne suurenemine). Need *in vitro* ja *in vivo* leiud näitavad, et eltrombopaaž ei ole inimestel genotoksiline.

Reproduktiivtoksilisus

Eltrombopaaž ei mõjutanud emasloomade fertiilsust, varajast embrüonaalset arengut ega embrüo/loote arengut rottidel annustes kuni 20 mg/kg/ööpäevas (2 korda suuremad väärtused ITP-ga täiskasvanud inimestel või noorukitel (12...17 aastat) saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja võrdselt inimestel saavutatava kliinilise ekspositsiooniga AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Toime embrüo/loote arengule puudus ka küülikutel annustes kuni 150 mg/kg/ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (0,3 kuni 0,5 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Kuid emasloomale toksilise annuse 60 mg/kg/ööpäevas (6 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) manustamisel rottidele seostati eltrombopaaž-ravi embrüo letaalsuse (suurenenud implantatsioonieelne ja -järgne kaotus), loote kehakaalu ja tiine emaka kaalu vähenemisega emasloomade viljakuse uuringus ning kaelaroiete madala esinemissageduse ja loote kehakaalu langusega embrüo/loote arengu uuringus. Eltrombopaaži tohib raseduse ajal kasutada ainult siis kui oodatav kasu emale kaalub üles potentsiaalsed kaasuvad riskid lootele (vt lõik 4.6). Eltrombopaaž ei mõjutanud isasloomade viljakust rottidel annustes kuni 40 mg/kg/ööpäevas, mis oli suurim uuritud annus (3 korda suurem inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP patsientidel annusel 75 mg/ööpäevas ja 2 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Pre- ja postnataalse arengu uuringus rottidel ei leitud soovimatuid toimeid tiinusele, poegimisele või imetamisele F_0 emastel rottidel emasloomale mittetoksiliste annuste kasutamisel (10 ja 20 mg/kg/ööpäevas) ning toimet järglaset (F_1) kasvule, arengule, neurokäitumuslikule või reproduktiivsele funktsioonile. Eltrombopaaži leiti kõikide F_1 rotipoegade plasmas kogu 22-tunnise proovivõtmise perioodi jooksul pärast ravimpreparaadi manustamist F_0 emasloomadele, mis näitab, et tõenäoline oli rotipoegade kokkupuude eltrombopaažiga rinnapiima kaudu.

Fototoksilisus

In vitro uuringud eltrombopaaigiga näitavad võimalikku fototoksilisuse riski; siiski puudusid närilistel naha fototoksilisuse (10 või 7 korda suuremate väärtuste puhul ITP-ga täiskasvanud inimestel või lastel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal annusel 75 mg/ööpäevas ja 5 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas) või silmade fototoksilisuse ilmingud (≥ 4 korda suuremate väärtuste puhul inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal ITP-ga täiskasvanud patsientidel või lastel annusel 75 mg/ööpäevas ja 3 korda suuremad inimestel saavutatavast kliinilisest ekspositsioonist AUC põhjal HCV patsientidel annusel 100 mg/ööpäevas). Lisaks ei ilmnenu 36 osalejaga läbi viidud kliinilise farmakoloogia uuringus valgustundlikkuse suurenemist pärast 75 mg eltrombopaaigi manustamist. Seda mõõdeti hilise fototoksilisuse indeksi abil. Sellele vaatamata ei saa enne spetsiifilise prekliinilise uuringu teostamist välistada võimalikku fotoallergia riski.

Uuringud noorloomadel

Mittetalutavates annustes enne ravist võõrutamist täheldati rottidel silma hägustumist. Talutavates annustes ei täheldatud silma hägustumist (vt ülal alalõiku „Ohutusfarmakoloogia ja korduva annuse toksilisus“). Kokkuvõtteks, võttes arvesse AUC-1 põhinevaid ekspositsioonipiire, ei saa lastel eltrombopaaigiga seotud katarakte välistada. Ükski leid noortelt rottidelt ei viita eltrombopaaigravi suuremale toksilisusele, kui võrrelda ITP-ga lapsi ja täiskasvanuid.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool (E421)
Sukraloos
Ksantaankummi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist tuleb seda manustada koheselt, säilitada maksimaalselt 30 minutit.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kuumhermetiseeritud alumiiniumfooliumist lamineeritud kotikesed. Lamineeritud materjali koostis: polüester (PET) / orienteeritud polüamiid (OPA) / 9 µm alumiiniumfoolium (AL) / madala tihedusega polüetüleen (LDPE) kuumhermetiseeritud kiht. Tootega on kontaktis polüetüleen kuumhermetiseeritud kiht. Kotikesed on pakendatud koos komplektiga, kuhu kuuluvad 40 ml HDPE segamispudel ja 30 ühekordset 20 ml suusüstalt (polüpropüleen/silikoonekummi) 1 ml gradueeringuga. Täiendavalt on kaasas keeratav kork (etüleenivinüülatsetaat / LDPE) koos süstla sisestamise avaga.

30 kotikesega pakend.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutusjuhend

Vältida otsest kokkupuudet ravimiga. Ravimiga kokku puutunud ala pesta koheselt seebi ja veega.

Suukaudse suspensiooni valmistamine ja manustamine:

- Suukaudne suspensioon manustada kohe pärast valmistamist. Suspensioon hävitada, kui seda ei manustatud 30 minuti jooksul pärast valmistamist.
- Suspensioon valmistada ainult veega.
- Lisa 20 ml vett ja väljakirjutatud kotikeste sisu (vastavalt soovitatud annusele) segamispudelis ning sega kergelt.
- Ühega kaasasolevatest suusüstaldest manustada patsiendile kogu segatud ravim.
- TÄHTIS: Osa ravimit võib jääda segamispudelis, seetõttu tuleb läbi teha järgmised punktid.
- Lisa 10 ml vett segamispudelis ning sega kergelt.
- Sellesama suusüstlaga manustada patsiendile kogu segamispudeli sisu.

Segamisvahendite puhastamine:

- Viska kasutatud suusüstal ära.
- Loputage segamispudel ja kaas jooksva vee all. (Segamispudel võib määrduda ravimiga kokkupuutumisel. See on normaalne.)
- Laske vahenditel kuivada õhu käes.
- Peske käed seebi ja veega.

Ärge taaskasutage suusüstalt. Iga Revolade suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada uut ühekordset suusüstalt.

Täiendavat teavet suspensiooni valmistamise ja manustamise kohta vaata pakendi infolehest „Kasutusjuhend“.

Hävitamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/013

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. märts 2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg ja 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber:

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

12,5 mg tablettide KARP – 14, 28, 84 (KOLM 28 TABLETIGA PAKENDIT) TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

Multipakend 84 õhukese polümeerikattega tabletiga (kolm 28 tabletiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/010 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/011 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/012 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 28 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 12,5 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tabletiga multipakendid (kolm pakendit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga) – ilma *blue box*'ita – 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi komponent, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/012

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 12,5 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

25 mg tablettide KARP – 14, 28, 84 (KOLM 28 TABLETIGA PAKENDIT) TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopaagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

Multipakend 84 õhukese polümeerikattega tabletiga (kolm 28 tabletiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA ADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/001 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/002 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/003 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 28 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 25 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tabletiga multipakendid (kolm pakendit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga) – ilma *blue box*'ita – 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi komponent, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 25 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

50 mg tablettide KARP – 14, 28, 84 (KOLM 28 TABLETIGA PAKENDIT) TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

Multipakend 84 õhukese polümeerikattega tabletiga (kolm 28 tabletiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/004 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/005 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/006 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 28 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

revolade 50 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tabletiga multipakendid (kolm pakendit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga) – ilma *blue box*’ita – 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi komponent, mitta müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/006

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 50 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

75 mg tablettide KARP – 14, 28, 84 (KOLM 28 TABLETIGA PAKENDIT) TABLETTI

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

14 õhukese polümeerikattega tabletti

28 õhukese polümeerikattega tabletti

Multipakend 84 õhukese polümeerikattega tabletiga (kolm 28 tabletiga pakendit)

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/007 (14 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/008 (28 õhukese polümeerikattega tabletti)
EU/1/10/612/009 84 õhukese polümeerikattega tabletti (3 pakendit 28 tabletiga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

revolade 75 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VAHEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

84 tabletiga multipakendid (kolm pakendit 28 õhukese polümeerikattega tabletiga) – ilma *blue box*’ita – 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti. Multipakendi komponent, mitte müüa eraldi.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte. Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/009

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 75 mg

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopagum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**25 mg suukaudse suspensiooni pulbri karp****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

*eltrombopagum***2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks kotike sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

30 kotikest ja 1 segamispudel + 30 ühekordset suusüstalt

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Kasutada 30 minuti jooksul pärast lahuse valmistamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/013 (30 kotikest suukaudse suspensiooni pulbriga)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 25 mg kotikesed

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

25 mg suukaudse suspensiooni pulbri KARP – ilma *blue box*'ite - 30 kotikest

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

eltrombopagum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kotike sisaldab eltrombopagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopagile.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 kotikest.

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Kasutada 30 minuti jooksul pärast lahuse valmistamist.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/10/612/013

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

revolade 25 mg kotikesed

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

Kotike

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

eltrombopagum

Suukaudne

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Novartis Europharm Limited

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

eltrombopaag (*eltrombopagum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Revolade ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revolade võtmist
3. Kuidas Revoladet võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revoladet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Revolade ja milleks seda kasutatakse

Revolade sisaldab eltrombopaagi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombopoetiini retseptori agonistideks. See aitab suurendada trombotsüütide arvu veres. Trombotsüüdid ehk vereliistakud on vererakud, mis aitavad vähendada või vältida verejooksu.

- Revoladet kasutatakse veritsushäire raviks, mida nimetatakse immuunseks (primaarseks) trombotsütopeeniaks (ITP), 1-aastasetel ja vanematel patsientidel, kes on saanud eelnevalt ravi teiste ravimitega (kortikosteroidid või immunoglobuliinid) ning need ravimid ei toiminud.

ITP on põhjustatud madalast trombotsüütide arvust (trombotsütopeenia). ITP-ga inimestel on suurem risk verejooksu tekkeks. ITP-ga patsiendid võivad täheldada sümptome, nagu petehhiad ehk täppverevalumid (nõelapea suurused ümmargused punased täpid naha all), verevalumid, ninaverejooksud, veritsevad igemed ning sisselõike või vigastuse korral tekkiv verejooks, mis ei lakka.

- Revoladet võib kasutada ka kroonilist C-hepatiidi viirust (HCV) põdevatel täiskasvanud patsientidel madala trombotsüütide arvu (trombotsütopeenia) raviks, kui neil tekivad interferoonraviga kõrvaltoimetega probleemid. Paljudel C-hepatiidiga inimestel võib olla vereliistakute arv madal mitte ainult haiguse tõttu, vaid ka mõnedest viirusevastastest ravimitest, mida selle viiruse raviks kasutatakse. Revolade kasutamine võib aidata viirusvastase ravikuuri (peginterferoon ja ribaviriin) lõpuni läbi teha.
- Revoladet võib kasutada ka raskest aplastilisest aneemiast tingitud madala vererakkude arvu raviks täiskasvanud patsientidel. Raske aplastiline aneemia on haigus, mille korral luuüdi kahjustub, põhjustades punavererakkude vähesust (aneemia), valgevererakkude vähesust (leukopeenia) ja vereliistakute vähesust (trombotsütopeenia).

2. Mida on vaja teada enne Revolade võtmist

Revoladet ei tohi manustada

- **kui olete** eltrombopaagi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „*Mida Revolade sisaldab*“) suhtes **allergiline**.
→ Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Revolade võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esinevad **maksaprobleemid**. Madala vereliistakute arvu ja ka kaugelearenenud kroonilise (pikaajalise) maksahaigusega inimestel on suurem kõrvaltoimete risk, sealhulgas eluohtlikuks maksahaiguseks ja verehüüveteks. Kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid, jälgitakse teid hoolikalt kogu ravi vältel.
- kui te olete **ohustatud verehüüvete tekkest veenides või arterites** või teate, et teie perekonnas on sageli esinenud verehüübeid.

Verehüüvete tekkerisk võib suurenedä järgmistel juhtudel:

- kui te olete eakas inimene,
 - kui olete olnud pikka aega voodirežiimil,
 - kui teil on vähk (*pahaloomuline kasvaja*),
 - kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette või hormoonasendusravi,
 - kui teile on hiljuti tehtud operatsioon või teil on olnud vigastus (*trauma*),
 - kui olete ülekaaluline,
 - kui olete suitsetaja,
 - kui teil on kaugelearenenud krooniline maksahaigus.
- Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, palun rääkige sellest arstile enne ravi alustamist. Te ei tohi Revoladet võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuvad verehüüvete tekke riski.
- kui teil on **katarakt** (hallkae).
 - kui teil on mõni teine verehaigus, nt müelodüsplastiline sündroom (MDS). Teie arst teeb enne ravi algust Revoladega analüüsi, ja kontrollib, et teil seda verehaigust ei oleks. Kui teil on MDS ja te võtate Revoladet, võib teie seisund halveneda.
→ Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Silma kontroll

Arst võib soovitada katarakti kontrolli. Kui te ei käi regulaarselt silmaarstil kontrollis, peab teie arst organiseerima regulaarsed läbivaatused. Samuti kontrollitakse ega teil ei esine mingisugust verejooksu silma võrkkestas ja selle ümbruses (valgustundlike rakkude kiht silma tagaosas).

Te vajate regulaarseid vereanalüüse

Enne Revolade võtmise alustamist teeb arst vereanalüüsid vererakkude (sh trombotsüütide) arvu kontrollimiseks. Neid analüüse korratakse ravi ajal teatud ajavahemike järel.

Vereanalüüsid maksafunktsiooni kontrollimiseks

Revolade võib põhjustada maksakahjustusele viitavaid vereanalüüsi tulemusi - teatud maksaensüümide, eriti bilirubiini jaalaniin-/aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemist. Kui te saate interferoonil-põhinevat ravi koos Revoladega, mis ravib C-hepatiidist põhjustatud madalat trombotsüütide arvu, võivad mõned maksahaigused halveneda.

Vereanalüüsid maksatalitluse kontrollimiseks tehakse enne Revolade-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui nende ainete sisaldus suureneb liiga palju või kui teil tekivad teised maksakahjustuse väljendunud nähud, võib olla vaja Revolade võtmise lõpetada.

→ **Lugege selle infolehe lõigust 4 teavet „Maksaprobleemid“**

Vereanalüüsid trombotsüütide arvu määramiseks veres

Kui te lõpetate Revolade võtmise, langeb teatud päevade jooksul tõenäoliselt teie trombotsüütide arv veres madalale tasemele. Tuleb kontrollida trombotsüütide arvu ning arst arutab teiega vajalikke ettevaatusabinõusid.

Väga kõrge trombotsüütide arv veres, võib suurenda ohtu verehüüvete tekkeks. Verehüübed võivad tekkida ka normaalse või isegi madala trombotsüütide arvu puhul. Arst kohandab Revolade annust, et trombotsüütide arv ei muutuks liiga kõrgeks.



Te peate koheselt saama arstiabi, kui teil ilmnevad **verehüübe** tekkele viitavad sümptomid, milleks on:

- **ühe jala turse, valu** või hellus;
- **järsku tekkiv õhupuudus**, eriti koos kaasneva terava valuga rinnus ja/või kiire hingamine;
- kõhuvalu, kõhu suurenemine, veri teie väljaheites.

Analüüsid teie luuüdi funktsiooni kontrollimiseks

Inimestel, kellel on probleemid luuüdiga, võivad Revolade-sarnased ravimid muuta need probleemid hullemaks. Luuüdi muutuse nähud tulevad ilmsiks muutustena verenalüüsi vastustes. Teie arst võib teha analüüsi ka otse luuüdist, et kontrollida seda ravi ajal Revoladega.

Analüüsid seedetrakti verejooksu tuvastamiseks

Kui te saate interferoonil põhinevat ravi koos Revoladega, jälgitakse teid pärast Revolade-ravi lõpetamist maos või sooles tekkivale verejooksule viitavate mis tahes nähtude või sümptomite suhtes.

Südmetöö jälgimine

Teie arst võib pidada vajalikuks jälgida teie südant ravi ajal Revoladega ja kaaluda elektrokardiogrammi (EKG) tegemist.

Eakad (üle 65-aastased)

65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid Revolade kasutamise kohta piiratud hulgal. Revolade kasutamisel on vajalik ettevaatus, kui olete 65-aastane või vanem.

Lapsed ja noorukid

Revoladet ei soovitata kasutada alla 1-aastastel ITP-ga lastel. Samuti ei soovitata seda kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kelle madal trombotsüütide arv on tingitud C-hepatiidist või raskest aplastilisest aneemiast.

Muud ravimid ja Revolade

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Siia alla kuuluvad käsimüügiravimid ja vitamiinid.

Mõnedel sageli kasutatavatel ravimitel on koostoimeid Revoladega - nii retsepti- kui käsimüügiravimitel ja mineraalainetel. Nendeks on:

- antatsiidid, mida kasutatakse **seedehäirete, kõrvetiste** või **maohaavandite** raviks (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
 - statiinideks nimetatud ravimid, mida kasutatakse **vere kolesteroolitaseme langetamiseks**;
 - mõned ravimid, mida kasutatakse **HIV infektsiooni raviks**, nt lopinaviir ja/või ritonaviir;
 - tsüklosporiin, mida kasutatakse **siirdamise** või **immuunsüsteemi haiguste** korral;
 - mineraalained, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink, mis võivad sisalduda **vitamiinides ja mineraalainete preparaatides** (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
 - **vähiravimid**, näiteks metotreksaat ja topotekaan.
- ➔ **Teavitage arsti** nimetatud ravimite kasutamisest. Mõningaid neist ei tohi võtta koos Revoladega või on vaja korrigeerida annust või muuta nende võtmise aega. Arst vaatab üle teie poolt kasutatavad ravimid ja soovib vajadusel sobivaid asendusravimeid.

Kui te võtate samaaegselt ravimeid verehüüvete tekke vältimiseks, esineb suurem risk verejooksu tekkeks. Arst arutab seda teiega.

Kui te võtate **kortikosteroide, danasooli ja/või asatiopriini**, võite te vajada nende ravimite väiksemaid annuseid või tuleb nende võtmine lõpetada, kui te kasutate Revoladet.

Revolade koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Revoladet koos piimatoodetega, sest piimatoodetes sisalduv kaltsium mõjutab ravimi imendumist. Täiendava informatsiooni saamiseks vt lõik 3 „*Millal ravimit võtta*“.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Revoladet, kui olete rase, välja arvatud juhul, kui arst seda spetsiaalselt soovib. Revolade toime raseduse ajal on teadmata.

- **Teavitage arsti sellest, kui te olete rase**, arvate end olevat rase või kavatsete last saada.
- Revolade võtmise ajal tuleb raseduse vältimiseks **kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit**.
- **Kui peaksite Revolade-ravi ajal rasestuma**, rääkige sellest oma arstile.

Revolade võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Revolade eritub rinnapiima.

➔ **Kui te toidate last rinnaga** või plaanite seda teha, rääkige sellest oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Revolade võib tekitada teil pearinglust ja teisi kõrvaltoimeid, mis pärsivad teie tähelepanu.

➔ Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid, kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

Revolade sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Revoladet võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ärge muutke Revolade annust ega manustamiskeemi, välja arvatud juhul, kui teie arst või apteeker soovib seda muuta. Kui te võtate Revoladet, olete te vastava haiguse ravis kogenud arsti jälgimise all.

Kui palju ravimit võtta

ITP

Täiskasvanud ja lapsed (6 kuni 17 aastat) – tavaline algannus ITP-ga patsientidele on **üks Revolade 50 mg tablett** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, võib olla vaja ravi alustada väiksema annusega **25 mg**.

Lapsed (1 kuni 5 aastat) — tavaline algannus ITP-ga lastele on **üks Revolade 25 mg tablett** üks kord ööpäevas.

C-hepatiit

Täiskasvanud - tavaline algannus C-hepatiidiga inimestele on **üks Revolade 25 mg tablett** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, alustage ravi **sama 25 mg annusega**.

Raske aplastiline aneemia

Täiskasvanud - tavaline algannus raske aplastilise aneemiaga patsientidele on **üks Revolade 50 mg tablett** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, võib olla vaja ravi alustada väiksema annusega **25 mg**.

Revolade toime avaldumiseks võib kuluda 1 kuni 2 nädalat. Sõltuvalt Revolade-ravile reageerimisest võib arst soovitada ööpäevase annuse muutmist.

Kuidas tablette võtta

Neelake tablett tervelt koos vähese veega.

Millal ravimit võtta

Veenduge, et –

- **4 tundi enne** Revolade võtmist
- ja **2 tundi pärast** Revolade võtmist

te ei tarvita midagi järgnevalt loetletust:

- **piimatooteid**, nagu juust, või, jogurt või jäätis;
- **piima või piimakokteile**, piima, jogurtit või koort sisaldavaid jooke;
- **antatsiide**, rühm **seedehäirete ja kõrvetiste** ravimeid;
- mõningaid **mineraalainete ja vitamiinide preparaate**, mille koostisse kuuluvad raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink.

Vastasel korral ei imendu ravim õigesti.



Lisainformatsiooni saamiseks sobivate toitude ja jookide kohta rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Revoladet rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte. Teid jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes ning vajadusel alustatakse koheselt sobiva raviga.

Kui te unustate Revoladet võtta

Võtke järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Ärge võtke päevas üle ühe Revolade annuse.

Kui te lõpetate Revolade võtmise

Ärge lõpetage Revolade võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Kui arst soovib ravi lõpetada, kontrollitakse teie trombotsüütide arvu kord nädalas nelja nädala jooksul. Vt ka „*Verejooks või verevalumid pärast ravi lõpetamist*“ lõigus 4.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tähelepanu vajavad sümptomid: külastage arsti

Revoladet kas siis ITP või C-hepatiidi tõttu tekkinud madala vereliistakute arvu raviks võtvatel inimestel võivad tekkida potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete nähud. **Oluline on arstile öelda, kui teil tekivad järgmised sümptomid.**

Kõrge risk verehüüvete tekkeks

Mõned inimesed võivad olla suurema riskiga verehüüvete tekkeks ja Revolade-sarnased ravimid võivad teha selle probleemi hullemaks. Järsku tekkiv veresoone ummistus verehüübega on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ja võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st.



Otsige otsekohe meditsiinilist abi, kui teil esinevad järgmised verehüüvetele viitavad nähud ja sümptomid:

- **ühe jala turse, valu, kuumatunne, punetus** või hellus;
- järsku tekkiv **hingeldus**, eriti kui see esineb koos terava valuga rindkeres või kiire hingamine;
- kõhuvalu (maovalu), kõhuseina puhitus, veri väljaheites.

Maksaprobleemid

Revolade võib põhjustada muutusi, mida saab jälgida vereanalüüsidega ja mis võivad olla maksakahjustuse tunnusteks (ensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsis), need esinevad sagedasti ja võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st. Teised maksaprobleemid esinevad aeg-ajalt ja need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st.

Kui teil esineb mõni nendest maksaprobleemidele viitavatest nähtudest:

- naha või silmavalgete **kollasus** (ikterus);
 - ebatavaliselt **tume uriin**,
- **rääkige otsekohe oma arstile,**

Verejooks või verevalumid pärast ravi lõpetamist

Kahe nädala jooksul pärast Revolade-ravi lõpetamist väheneb trombotsüütide arv veres tavaliselt ravieelse tasemeni. Madalama trombotsüütide arvu korral võib suurendada risk verejooksu või verevalumite tekkeks. Arst kontrollib teie trombotsüütide arvu vähemalt 4 nädala jooksul pärast Revolade-ravi lõpetamist.

- **Teavitage oma arsti sellest**, kui teil tekivad pärast Revolade-ravi lõpetamist verevalumid või verejooksud.

Mõnedel inimestel võib pärast peginterferoon-, ribaviirin- või Revolade-ravi lõpetamist olla probleeme **seedetrakti verejooksudega**. Sümptomid on:

- must tõrvataoline väljaheide (väljaheite värvuse muutus on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st);
 - teil on väljaheites verd;
 - te oksendate verd või kohvipaksu-taolist massi.
- **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil tekib midagi loetletud sümptomitest.

Seoses Revolade-raviga on ITP-ga täiskasvanud patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st:**

- külmetus;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- köha;
- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- seljavalu.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsid:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [alaniini aminotransferaas (ALAT)].

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st:**

- lihasvalu, lihaskrambid, lihasnõrkus;
- luuvalu;
- vererohke menstruatsioon;
- kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel;
- silmaprobleemid, sealhulgas kõrvalekalded silmatestides, kuivsilmsus, silmavalu ja ähmane nägemine;
- oksendamine;
- gripp;
- ohatis;
- kopsupõletik;
- ninakõrvalkoobaste põletik (turse);
- kurgumandlite põletik (turse) ja infektsioon;
- kopsu-, ninakõrvalkoobaste-, ninaneelupõletik;
- igemepõletik;
- isupuudus;
- kipitus, surin või tuimus, nagu „nõelaks“;
- vähenenud nahatundlikkus;
- uimasus;
- kõrvavalu;
- ühe jala (tavaliselt sääre) valu, turse ja hellus antud piirkonnas sooja nahaga (märgid süvaveenitromboosist);
- piirdunud turse, mis on täidetud purunenud veresoonest vabanenud verega (hematoom);
- kuumahood;
- suu probleemid, sh suukuivus ja -valulikkus, keele valulikkus, veritsevad igemed, suuhaavandid;
- nohu;
- hambavalu;
- kõhuvalu;
- hälbed maksanäitajates;
- nahamuutused, sealhulgas liighigistamine, sügelev ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve, punased täpid, naha väljanägemise muutused;
- juuste väljalangemine;
- vahutav, kobrutav või „mullikestega“ uriin (märgid, et uriinis on valku);
- kõrge kehatemperatuur, kuumatunne;
- rinnavalv;
- nõrkus;
- unehäired, depressioon;
- migreen;
- nägemise langus;
- peapööritus (vertiigo);
- kõhutuul, -gaasid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu langus (aneemia);
- vereliistakute arvu langus (trombotsütopeenia);
- valgevereliblede arvu langus;
- hemoglobiinisalduse langus;
- eosinofiilide arvu tõus;
- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);
- kusihappe sisalduse suurenemine;
- kaaliumisisalduse langus;
- kreatiniinisalduse suurenemine;
- aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)];
- bilirubiini (maksas toodetava aine) sisalduse suurenemine veres;
- teatud valkude sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st:**

- allergiline reaktsioon;
- südame teatud osa verevarustuse lakkamine;
- järsku tekkiv õhupuudus, eriti kui sellega kaasneb terav valu rinnus ja/või kiire hingamine, mis võivad olla verehüüvete tekke tunnuseks kopsudes (vt „*Kõrge risk verehüüvete tekkeks*“ lõigus 4);
- kopsu teatud osa talitluse lakkamine, mida põhjustab kopsuarteri sulgus;
- võimalik valu, turse ja/või punetus veeni piirkonnas, mis võivad olla verehüübe tunnuseks veenis;
- naha kollasus ja/või kõhuvalu, mis võivad olla sapijuha ummistuse tunnuseks, maksakahjustus, maksa põletikuline kahjustus (vt „*Maksaprobleemid*“ lõigus 4 eespool);
- ravimitest põhjustatud maksakahjustus;
- südametegevuse kiirenemine, kiire või ebakorrapärane südametegevus, naha värvuse muutumine sinakaks, südame rütmihäired (QT-intervalli pikenemine), mis võivad olla südame ja veresoonte kahjustuse tunnuseks;
- verehüübed;
- õhetus;
- liigeste valu ja turse, mis on põhjustatud kusihapest (podagra);
- huvipuudus, meeleolu muutused, raskesti lõpetatavad või ootamatud nutuhood;
- tasakaaluhäired, kõnehäired ja närvitalitluse muutused, värisemine;
- naha valulikkus või tundeäired;
- ühe kehapoole halvatus;
- auraga migreen;
- närvikahjustus;
- veresoonte laienemine või paisumine, mis põhjustab peavalu;
- silmaprobleemid, sh suurenenud pisaraeritus, silmaläätse tuhmumine (kae), võrkkesta veritsus, silmade kuivus;
- nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste probleemid, une ajal esinev hingamisraskus;
- villid/haavandid suus ja kurgus;
- isupuudus;
- seedetrakti häired, sealhulgas sage iste, toidumürgitus, veriroe, veriokse;
- pärakuveritsus, rooja värvuse muutus, kõhupuhitus, kõhukinnisus;
- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, keelevalu, veritsevad igemed, ebameeldiv tunne suus;
- päikesepõletus;
- kuumatunne, ärevustunne;
- haavaümbruse punetus või turse;

- nahasisene verejooks kateetri (selle olemasolul) ümbruses;
- võõrkehatus;
- neeruprobleemid, sealhulgas: neerupõletik, sagenenud öine urineerimine, neerupuudulikkus, valgevereliblede esinemine uriinis;
- külm higi;
- üldine halb enesetunne;
- nahainfektsioon;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus ja higistamine;
- lihasnõrkus;
- pärasoole- ja jämesoolevähk.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede kuju muutused;
- valgevereliblede ilmumine verre, mis võib viidata teatud haigustele;
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kaltsiumisisalduse langus;
- punavereliblede ülemäärase lagunemisest tingitud punavereliblede arvu langus (hemolüütiline aneemia);
- müelotsüütide arvu suurenemine;
- neutrofiilide koguarvu suurenemine;
- vere ureasisalduse suurenemine;
- uriini valgusisalduse suurenemine;
- vere albumiini sisalduse suurenemine;
- üldvalgu sisalduse suurenemine;
- vere albumiini sisalduse langus;
- uriini pH taseme tõus;
- hemoglobiinitaseme suurenemine.

Seoses Revolade-raviga on ITP-ga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või õde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel lapsel 10-st**:

- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- köha;
- kõrge kehatemperatuur;
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel lapsel 10-st**:

- uneprobleemid (unetus);
- hambavalu;
- nina- ja kurguvalu;
- sügelev, vesine või kinnine nina;
- kurguvalu, vesine nohu, ninakinnisus ja aevastamine;
- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, valulik keel, veritsevad igemed, suuhaavandid.

Seoses Revolade-raviga koos peginterferooni ja ribaviriiniga on HCV-ga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st:**

- peavalu;
- isupuudus;
- köha;
- iiveldus, kõhulahtisus;
- lihasvalu, lihasnõrkus;
- sügelemine;
- väsimus;
- palavik;
- ebataoline juustekadu;
- nõrkus;
- gripilaadne haigus;
- jalgade-käte turse;
- külmavärinad.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu vähesus (aneemia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10st:**

- kuseteede põletikud;
- nina-kõrvalkoobaste, neelu ja suu põletikud, gripilaadsed sümptomid, suukuivus, suuvalu või – põletik, hambavalu;
- kaalulangus;
- unehäired, ebataoline uimasus, depressioon, ärevus;
- pearinglus, tähelepanu ja mäluhäired, meeleolu muutused;
- maksakahjustusele järgnev ajutalitluse vähenemine;
- kipitus või tuimus kätes või jalgades;
- palavik, peavalu;
- silmaprobleemid, sealhulgas silmaläätse tuhmumine (kae), silmade kuivus, väikesed kollased kogumid võrkkestal, silmavalgete kollasus;
- võrkkesta veritsus;
- peapööritus (vertiigo);
- kiire või ebaregulaarne südamerütm (palpitatsioonid), hingeldus;
- köha, millega kaasneb limaeritus, nohu, gripp, ohatis, valulik kurk ja ebamugavustunne neelates;
- seedehäired, sh oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, kõhukinnisus, maopais, maitsetundlikkuse häired, pärasoole veenikomud (hemorroidid), kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus, veresoonte paisumine ja söögitoruverejooks;
- hambavalu;
- maksaprobleemid, sh maksakasvaja, silmavalgete või naha kollasus (ikterus), ravist tingitud maksakahjustus (vt „**Maksaprobleemid**“ lõigus 4 eespool);
- nahaprobleemid, sealhulgas lööve, kuiv nahk, ekseem, naha punetus, sügelus, liighigistamine, naha kasvajalised moodustised, juustekadu;
- liigesevalu, seljavalu, luuvalu, valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades), lihaskrambid;
- ärritus, üldine halb enesetunne, nahareaktsioon, nagu süstekoha punetus või turse ja valu, valu ja ebamugavustunne rindkeres, vedeliku kogunemine kerre või jäsemetesse, põhjustades turset;

- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon), kopsutorusid voorderdava limaskesta põletik;
- depressioon, ärevus, uneprobleemid, närvilisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- veresuhkru (glükoos) sisalduse suurenemine;
- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- neutrofiilide arvu vähenemine;
- verealbumiini sisalduse vähenemine;
- hemoglobiini sisalduse suurenemine;
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine;
- verehüübimist kontrollivate ensüümide muutused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 100st**:

- valu urineerimisel;
- südamerütmihäired (QT pikenemine);
- soolepõletik (gastroenteriit), kurguvalu;
- villid/haavandid suus, maopõletik;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus, kahjustus ja öine higistamine;
- maksaveeni verehüübed (võimalik maksa ja/või seedesüsteemi kahjustus);
- ebanormaalne verehüübimine väikestes veresoontes koos neerupuudulikkusega;
- lööve, hematoomid süstekohal, ebamugavustunne rindkeres;
- vere punaliblede ülemäärase lagunemisest tingitud vere punaliblede arvu vähenemine (hemolüütiline aneemia);
- segasus, ärrituvus;
- maksapuudulikkus.

Seoses Revolade-raviga on raske aplastilise aneemiaga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või õde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st**:

- köha;
- peavalu;
- suu- ja kurguvalu;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- liigesevalu;
- valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades);
- pearinglus;
- raske väsimustunne;
- palavik;
- külmavärinad;
- sügelevad silmad;
- suuhaavandid;
- igemete veritsus;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsid:

- ebaharilikud muutused luuüdi rakkudes;
- maksaensüümide [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)] aktiivsuse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10st**:

- ärevus;
- depressioon;
- külmatunne;
- üldine kehva enesetunne;
- silmaprobleemid, sealhulgas: nägemisprobleemid, ähmane nägemine, silmaläätse tuhmumine (kae), täpid või kogumid silmas (klaaskeha hõljumid), silmakuivus, silmade sügelus, silmavalgete või naha kollakaks muutumine;
- ninaverejooks;
- seedehäired, sh neelamisraskus, suuvalu, tursunud keel, oksendamine, isupuudus, kõhuvalu/ebamugavustunne, maopais, kõhugaasid, kõhukinnisus, sooleliikuvushäire, mis võib põhjustada kõhukinnisust, kõhupuhitus, kõhulahtisus ja/või eelpool toodud sümptomid, muutused rooja värvuses;
- minestus;
- nahaprobleemid, sealhulgas väikesed punased täpid, mis tekivad nahasisesest verejooksust (petehhiad), lööve, sügelus, nõgestõbi, kolded nahal;
- seljavalu;
- lihasvalu;
- luuvalu;
- nõrkus (asteenia);
- kudede tursed, tavaliselt vedelikupeetuse tõttu alajäsemetel;
- ebanormaalne uriini värvus;
- põrna verevarustuse häire (põrnainfarkt);
- nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsid:

- lihaskoe lagunemisel tekkivate ensüümide sisalduse suurenemine (kreatiinfosfokinaas);
- raua kogunemine organismis (raua ülekoormus);
- veresuhkrusisalduse vähenemine (hüpoglükeemia);
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres;
- vere valgeliblede arvu vähenemine.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed

Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- naha värvimuutused;
- naha tumenemine;
- ravist tingitud maksakahjustus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revoladet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revolade sisaldab

Revolade toimeaine on eltrombopaag.

12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile.

25 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 25 mg eltrombopaagile.

50 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 50 mg eltrombopaagile.

75 mg õhukese polümeerikattega tabletid

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab eltrombopaagolamiini koguses, mis vastab 75 mg eltrombopaagile.

Teised koostisosad on: hüpromelloos, makrogool 400, magneesiumstearaat, mannitool (E421), mikrokristalliline tselluloos, povidoon, naatriumtärklisglükolaat, titaandioksiid (E171).

Revolade 12,5 mg ja 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka polüsorbaat 80 (E433).

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172) ja kollast raudoksiidi (E172).

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid sisaldavad ka punast raudoksiidi (E172) ja musta raudoksiidi (E172).

Kuidas Revolade välja näeb ja pakendi sisu

Revolade 12,5 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kaksikkumerad, valged tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS MZ1“ ja „12.5“.

Revolade 25 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kaksikkumerad, valged tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS NX3“ ja „25“.

Revolade 50 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kaksikkumerad, pruunid tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS UFU“ ja „50“.

Revolade 75 mg õhukese polümeerikattega tabletid on ümmargused, kaksikkumerad, roosad tabletid, mille ühele küljele on pressitud „GS FFS“ ja „75“.

Tabletid on alumiiniumblistrites; 14 või 28 õhukese polümeerikattega tabletti karbis ja 84 õhukese polümeerikattega tabletti (kolm 28 tabletiga pakendit) multipakendis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla teie riigis müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Nederland

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

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber eltrombopaag (*eltrombopagum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord:

1. Mis ravim on Revolade ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Revolade võtmist
3. Kuidas Revoladet võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Revoladet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Revolade ja milleks seda kasutatakse

Revolade sisaldab eltrombopaagi, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombopoetiini retseptori agonistideks. See aitab suurendada trombotsüütide arvu veres. Trombotsüüdid ehk vereliistakud on vererakud, mis aitavad vähendada või vältida verejooksu.

- Revoladet kasutatakse veritsushäire raviks, mida nimetatakse immuunseks (primaarseks) trombotsütopeeniaks (ITP), 1-aastastel ja vanematel patsientidel, kes on saanud eelnevalt ravi teiste ravimitega (kortikosteroid või immunoglobuliinid) ning need ravimid ei toimunud.

ITP on põhjustatud madalast trombotsüütide arvust (trombotsütopeenia). ITP-ga inimestel on suurem risk verejooksu tekkeks. ITP-ga patsiendid võivad täheldada sümptome, nagu petehhiad ehk täppverevalumid (nõelapea suurused ümmargused punased täpid naha all), verevalumid, ninaverejooksud, veritsevad igemed ning sisselõike või vigastuse korral tekkiv verejooks, mis ei lakka.

- Revoladet võib kasutada ka kroonilist C-hepatiidi viirust (HCV) põdevatel täiskasvanud patsientidel madala trombotsüütide arvu (trombotsütopeenia) raviks, kui neil tekivad interferooniraviga kõrvaltoimetega probleemid. Paljudel C-hepatiidiga inimestel võib olla vereliistakute arv madal mitte ainult haiguse tõttu, vaid ka mõnedest viirusevastastest ravimitest, mida selle viiruse raviks kasutatakse. Revolade kasutamine võib aidata viirusvastase ravikuuri (peginterferoon ja ribaviriin) lõpuni läbi teha.
- Revoladet võib kasutada ka rasket aplastilisest aneemiast tingitud madala vererakkude arvu raviks täiskasvanud patsientidel. Raske aplastiline aneemia on haigus, mille korral luuüdi kahjustub, põhjustades punavererakkude vähesust (aneemia), valgevererakkude vähesust (leukopeenia) ja vereliistakute vähesust (trombotsütopeenia).

2. Mida on vaja teada enne Revolade võtmist

Revoladet ei tohi manustada

- **kui olete** eltrombopaagi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6 „*Mida Revolade sisaldab*“) suhtes **allergiline**.
→ Kui arvate, et see kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Revolade võtmist pidage nõu oma arstiga:

- kui teil esinevad **maksaprobleemid**. Madala vereliistakute arvu ja ka kaugelearenenud kroonilise (pikaajalise) maksahaigusega inimestel on suurem kõrvaltoimete risk, sealhulgas eluohtlikuks maksahaiguseks ja verehüüveteks. Kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuvad riskid, jälgitakse teid hoolikalt kogu ravi vältel.
- kui te olete **ohustatud verehüüvete tekkest veenides või arterites** või teate, et teie perekonnas on sageli esinenud verehüübeid.

Verehüüvete tekkerisk võib suurenedä järgmistel juhtudel:

- kui te olete eakas inimene,
 - kui olete olnud pikka aega voodirežiimil,
 - kui teil on vähk (*pahaloomuline kasvaja*),
 - kui te kasutate rasestumisvastaseid tablette või hormoonasendusravi,
 - kui teile on hiljuti tehtud operatsioon või teil on olnud vigastus (*trauma*),
 - kui olete ülekaaluline,
 - kui olete suitsetaja
 - kui teil on kaugelearenenud krooniline maksahaigus.
- Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, palun rääkige sellest arstile enne ravi alustamist. Te ei tohi Revoladet võtta, välja arvatud juhul, kui teie arst on otsustanud, et ravist saadav kasu kaalub üles kaasuvad verehüüvete tekke riski.
- kui teil on **katarakt** (hallkae).
 - kui teil on mõni teine verehaigus, nt müelodüsplastiline sündroom (MDS). Teie arst teeb enne ravi algust Revoladega analüüsi, ja kontrollib, et teil seda verehaigust ei oleks. Kui teil on MDS ja te võtate Revoladet, võib teie seisund halveneda.
→ Kui midagi eespool loetletust kehtib teie kohta, **pidage nõu oma arstiga**.

Silma kontroll

Arst võib soovitada katarakti kontrolli. Kui te ei käi regulaarselt silmaarstil kontrollis, peab teie arst organiseerima regulaarsed läbivaatused. Samuti kontrollitakse ega teil ei esine mingisugust verejooksu silma võrkkestas ja selle ümbruses (valgustundlike rakkude kiht silma tagaosas).

Te vajate regulaarseid vereanalüüse

Enne Revolade võtmise alustamist teeb arst vereanalüüsid vererakkude (sh trombotsüütide) arvu kontrollimiseks. Neid analüüse korratakse ravi ajal teatud ajavahemike järel.

Vereanalüüsid maksafunktsiooni kontrollimiseks

Revolade võib põhjustada maksakahjustusele viitavaid vereanalüüsi tulemusi - teatud maksaensüümide, eriti bilirubiini jaalaniin-/aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemist. Kui te saate interferoonil-põhinevat ravi koos Revoladega, mis ravib C-hepatiidist põhjustatud madalat trombotsüütide arvu, võivad mõned maksahaigused halveneda.

Vereanalüüsid maksatalitluse kontrollimiseks tehakse enne Revolade-ravi alustamist ja regulaarselt ravi ajal. Kui nende ainete sisaldus suureneb liiga palju või kui teil tekivad teised maksakahjustuse väljendunud nähud, võib olla vaja Revolade võtmise lõpetada.

→ Lugege selle infolehe lõigust 4 teavet „*Maksaprobleemid*“

Vereanalüüsid trombotsüütide arvu määramiseks veres

Kui te lõpetate Revolade võtmise, langeb teatud päevade jooksul tõenäoliselt teie trombotsüütide arv veres madalale tasemele. Tuleb kontrollida teie trombotsüütide arvu ning arst arutab teiega vajalikke ettevaatusabinõusid.

Väga kõrge trombotsüütide arv veres, võib suurenda ohtu verehüüvete tekkeks. Verehüübed võivad tekkida ka normaalse või isegi madala trombotsüütide arvu puhul. Arst kohandab Revolade annust, et trombotsüütide arv ei muutuks liiga kõrgeks.



Te peate koheselt saama arstiabi, kui teil ilmnevad **verehüübe** tekkele viitavad sümptomid, milleks on:

- **ühe jala turse, valu** või hellus;
- **järsku tekkiv õhupuudus**, eriti koos kaasneva terava valuga rinnus ja/või kiire hingamine;
- kõhuvalu, kõhu suurenemine, veri teie väljaheites.

Analüüsid teie luuüdi funktsiooni kontrollimiseks

Inimestel, kellel on probleemid luuüdiga, võivad Revolade-sarnased ravimid muuta need probleemid hullemaks. Luuüdi muutuse nähud tulevad ilmsiks muutustena verenalüüsi vastustes. Teie arst võib teha analüüsi ka otse luuüdist, et kontrollida seda ravi ajal Revoladega.

Analüüsid seedetrakti verejooksu tuvastamiseks

Kui te saate interferoonil põhinevat ravi koos Revoladega, jälgitakse teid pärast Revolade-ravi lõpetamist maos või sooles tekkivale verejooksule viitavate mis tahes nähtude või sümptomite suhtes.

Südametöö jälgimine

Teie arst võib pidada vajalikuks jälgida teie südant ravi ajal Revoladega ja kaaluda elektrokardiogrammi (EKG) tegemist.

Eakad (üle 65-aastased)

65-aastastel ja vanematel patsientidel on andmeid Revolade kasutamise kohta piiratud hulgal. Revolade kasutamisel on vajalik ettevaatus, kui olete 65-aastane või vanem.

Lapsed ja noorukid

Revoladet ei soovitata kasutada alla 1-aastastel ITP-ga lastel. Samuti ei soovitata seda kasutada alla 18-aastastel patsientidel, kelle madal trombotsüütide arv on tingitud C-hepatiidist või raskest aplastilisest aneemiast.

Muud ravimid ja Revolade

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Siia alla kuuluvad käsimüügiravimid ja vitamiinid.

Mõnedel sageli kasutatavatel ravimitel on koostoimeid Revoladega - nii retsepti- kui käsimüügiravimitel ja mineraalainetel. Nendeks on:

- antatsiidid, mida kasutatakse **seedehäirete, kõrvetiste** või **maohaavandite** raviks (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
- statiinideks nimetatud ravimid, mida kasutatakse **vere kolesteroolitaseme langetamiseks**;
- mõned ravimid, mida kasutatakse **HIV infektsiooni raviks**, nt lopinaviir ja/või ritonaviir;
- tsüklosporiin, mida kasutatakse **siirdamise** või **immuunsüsteemi haiguste** korral;
- mineraalained, nagu raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink, mis võivad sisalduda **vitamiinides ja mineraalainete preparaatides** (vt ka „*Millal ravimit võtta*“ lõigus 3);
- **vähiravimid**, näiteks metotreksaat ja topotekaan;
- ➔ **Teavitage arsti** nimetatud ravimite kasutamisest. Mõningaid neist ei tohi võtta koos Revoladega või on vaja korrigeerida annust või muuta nende võtmise aega. Arst vaatab üle teie poolt kasutatavad ravimid ja soovib vajadusel sobivaid asendusravimeid.

Kui te võtate samaaegselt ravimeid verehüüvete tekke vältimiseks, esineb suurem risk verejooksu tekkeks. Arst arutab seda teiega.

Kui te võtate **kortikosteroide, danasooli ja/või asatiopriini**, võite te vajada nende ravimite väiksemaid annuseid või tuleb nende võtmine lõpetada, kui te kasutate Revoladet.

Revolade koos toidu ja joogiga

Ärge võtke Revoladet koos piimatoodetega, sest piimatoodetes sisalduv kaltsium mõjutab ravimi imendumist. Täiendava informatsiooni saamiseks vt lõik 3 „*Millal ravimit võtta*“.

Rasedus ja imetamine

Ärge kasutage Revoladet, kui olete rase, välja arvatud juhul, kui arst seda spetsiaalselt soovib. Revolade toime raseduse ajal on teadmata.

- **Teavitage arsti sellest, kui te olete rase**, arvate end olevat rase või kavatsete last saada.
- Revolade võtmise ajal tuleb raseduse vältimiseks **kasutada usaldusväärset rasestumisvastast meetodit**.
- **Kui peaksite Revolade-ravi ajal rasestuma**, rääkige sellest oma arstile.

Revolade võtmise ajal ei tohi last rinnaga toita. Ei ole teada, kas Revolade eritub rinnapiima.

➔ **Kui te toidate last rinnaga** või plaanite seda teha, rääkige sellest oma arstile.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Revolade võib tekitada teil pearinglust ja teisi kõrvaltoimeid, mis pärsivad teie tähelepanu.

➔ Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid kui te ei ole kindel, kuidas ravim teile mõjub.

3. Kuidas Revoladet võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Ärge muutke Revolade annust ega manustamiskeemi, välja arvatud juhul, kui teie arst või apteeker soovib seda muuta. Kui te võtate Revoladet, olete te vastava haiguse ravis kogenud arsti jälgimise all.

Kui palju ravimit võtta

ITP

Täiskasvanud ja lapsed (6 kuni 17 aastat) – tavaline algannus ITP-ga patsientidele on **kaks** Revolade **25 mg kotikest** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, võib olla vaja ravi alustada **väiksema annusega 25 mg**.

Lapsed (1 kuni 5 aastat) — tavaline algannus ITP-ga lastele on **üks** Revolade **25 mg kotike** üks kord ööpäevas.

C-hepatiit

Täiskasvanud - tavaline algannus C-hepatiidiga inimestele on **üks** Revolade **25 mg kotike** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, alustage ravi **sama 25 mg annusega**.

Raske aplastiline aneemia

Täiskasvanud - tavaline algannus raske aplastilise aneemiaga patsientidele on **kaks** Revolade **25 mg kotikest** üks kord ööpäevas. Kui olete Ida-/Kagu-Aasia päritoluga, võib olla vaja ravi alustada **väiksema annusega 25 mg**.

Revolade toime avaldumiseks võib kuluda 1 kuni 2 nädalat. Sõltuvalt Revolade-ravile reageerimisest võib arst soovitada ööpäevase annuse muutmist.

Kuidas ravimiannust võtta

Suukaudse suspensiooni pulber on kotikestes, mille sisu tuleb enne ravimi võtmist valmis segada. Selles pakendi infolehes on pärast lõiku 6 „**Kasutusjuhend**“, millest leiate ravimi valmistamise ja sissevõtmise juhised. Kui teil on küsimusi või kui te ei saa aru Kasutusjuhendist, rääkige sellest oma arstile, meditsiiniõele või apteekrile.

TÄHTIS — **Kasutage ravimit kohe** pärast pulbri segamist veega. Kui te ei kasuta seda **30 minuti jooksul** pärast segamist, peate uue annuse valmis segama. Ärge taaskasutage suusüstalt. Iga Revolade suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada uut ühekordset suusüstalt.

Millal ravimit võtta

Veenduge, et –

- **4 tundi enne** Revolade võtmist
- ja **2 tundi pärast** Revolade võtmist

te ei tarvita midagi järgnevalt loetletust:

- **piimatooteid**, nagu juust, või, jogurt või jäätis;
- **piima või piimakokteile**, piima, jogurtit või koort sisaldavaid jooke;
- **antatsiide**, rühm seedehäirete ja kõrvetiste ravimeid;
- mõningaid **mineraalainete ja vitamiinide preparaate**, mille koostisse kuuluvad raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink.

Vastasel korral ei imendu ravim õigesti.



Lisainformatsiooni saamiseks sobivate toitude ja jookide kohta rääkige oma arstiga.

Kui te võtate Revoladet rohkem kui ette nähtud

Võtke otsekohe ühendust arsti või apteekriga. Võimalusel näidake neile ravimi pakendit või käesolevat infolehte. Teid jälgitakse võimalike kõrvaltoimete suhtes ning vajadusel alustatakse koheselt sobiva raviga.

Kui te unustate Revoladet võtta

Võtke järgmine annus tavalisel ettenähtud ajal. Ärge võtke päevas üle ühe Revolade annuse.

Kui te lõpetate Revolade võtmise

Ärge lõpetage Revolade võtmist ilma arstiga nõu pidamata. Kui arst soovib ravi lõpetada, kontrollitakse teie trombotsüütide arvu kord nädalas nelja nädala jooksul. Vt ka „**Verejooks või verevalumid pärast ravi lõpetamist**“ lõigus 4.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tähelepanu vajavad sümptomid: külastage arsti

Revoladet kas siis ITP või C-hepatiidi tõttu tekkinud madala vereliistakute arvu raviks võtvatel inimestel võivad tekkida potentsiaalselt tõsiste kõrvaltoimete nähud. **Oluline on arstile öelda, kui teil tekivad järgmised sümptomid.**

Kõrge risk verehüüvete tekkeks

Mõned inimesed võivad olla suurema riskiga verehüüvete tekkeks ja Revolade-sarnased ravimid võivad teha selle probleemi hullemaks. Järsku tekkiv veresoone ummistus verehüübega on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime ja võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st.



Otsige otsekohe meditsiinilist abi, kui teil esinevad järgmised verehüüvetele viitavad nähud ja sümptomid:

- **ühe jala turse, valu, kuumatunne, punetus** või hellus;
- järsku tekkiv **hingeldus**, eriti kui see esineb koos terava valuga rindkeres või kiire hingamine;
- kõhuvalu (maovalu), kõhuseina puhitus, veri väljaheites.

Maksaprobleemid

Revolade võib põhjustada muutusi, mida saab jälgida vereanalüüsides ja mis võivad olla maksakahjustuse tunnusteks (ensüümide sisalduse suurenemine vereanalüüsis), need esinevad sagedasti ja võivad tekkida kuni ühel inimesel 10-st. Teised maksaprobleemid esinevad aeg-ajalt ja need võivad tekkida kuni ühel inimesel 100-st.

Kui teil esineb mõni nendest maksaprobleemidele viitavatest nähtudest või sümptomitest:

- naha või silmavalgete **kollasus** (ikterus);
- ebatavaliselt **tume uriin**,

→ **rääkige otsekohe oma arstile,**

Verejooks või verevalumid pärast ravi lõpetamist

Kahe nädala jooksul pärast Revolade-ravi lõpetamist väheneb trombotsüütide arv veres tavaliselt ravieelse tasemeni. Madalama trombotsüütide arvu korral võib suurendada risk verejooksu või verevalumite tekkeks. Arst kontrollib teie trombotsüütide arvu vähemalt 4 nädala jooksul pärast Revolade-ravi lõpetamist.

→ **Teavitage oma arsti sellest**, kui teil tekivad pärast Revolade-ravi lõpetamist verevalumid või verejooksud.

Mõnedel inimestel võib pärast peginterferoon-, ribaviriin- või Revolade-ravi lõpetamist olla probleeme **seedetrakti verejooksudega**. Sümptomid on:

- must tõrvataoline väljaheide (see võib olla seedetrakti verejooksu tunnus, väljaheite värvuse muutus on aeg-ajalt esinev kõrvaltoime, mis võib tekkida kuni ühel inimesel 100-st);
- teil on väljaheites verd;
- te oksendate verd või kohvipaksu-taolist massi.

→ **Rääkige otsekohe oma arstile**, kui teil tekib midagi loetletud sümptomitest.

Seoses Revolade-raviga on ITP-ga täiskasvanud patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st:**

- külmetus;
- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- köha;
- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- seljavalu.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [alaniini aminotransferaas (ALAT)].

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 10-st:**

- lihasvalu, lihaskrambid, lihasnõrkus;
- luuvalu;
- vererohke menstruatsioon;
- kurguvalu ja ebamugavustunne neelamisel;
- silmaprobleemid, sealhulgas kõrvalekalded silmatestides, kuivsilmsus, silmavalu ja ähmane nägemine;
- oksendamine;
- gripp;
- ohatis;
- kopsupõletik;
- ninakõrvalkoobaste põletik (turse);
- kurgumandlite põletik (turse) ja infektsioon;
- kopsu-, ninakõrvalkoobaste-, ninaneelupõletik (turse);
- igemepõletik;
- isupuudus;
- kipitus, surin või tuimus, nagu „nõelaks“;
- vähenenud nahatundlikkus;
- uimasus;
- kõrvavalu;
- ühe jala (tavaliselt sääre) valu, turse ja hellus antud piirkonnas sooja nahaga (märgid süvaveenitromboosist);
- piirdunud turse, mis on täidetud purunenud veresoonest vabanenud verega (hematoom);
- kuumahood;
- suu probleemid, sh suukuivus ja -valulikkus, keele valulikkus, veritsevad igemed, suuhaavandid;
- nohu;
- hambavalu;
- kõhuvalu;
- hälbed maksanäitajates;
- nahamuutused, sealhulgas liighigistamine, sügelev ümbritsevast nahapinnast kõrgem lööve, punased täpid, naha väljanägemise muutused;
- juuste väljalangemine;
- vahutav, kobrutav või „mullikestega“ uriin (märgid, et uriinis on valku);
- kõrge kehatemperatuur, kuumatunne;
- rinnavalu;
- nõrkus;
- unehäired, depressioon;

- migreen;
- nägemise langus;
- peapööritus (vertiigo);
- kõhutuul, -gaasid.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu langus (aneemia);
- vereliistakute arvu langus (trombotsütopeenia);
- valgevereliblede arvu langus;
- hemoglobiinisalduse langus;
- eosinofiilide arvu tõus;
- valgevereliblede arvu suurenemine (leukotsütoos);
- kusihaape sisalduse suurenemine;
- kaaliumisisalduse langus;
- kreatiniinisalduse suurenemine;
- aluselise fosfataasi sisalduse suurenemine;
- maksaensüümide aktiivsuse suurenemine [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)];
- bilirubiini (maksas toodetava aine) sisalduse suurenemine veres;
- teatud valkude sisalduse suurenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel inimesel 100-st:**

- allergiline reaktsioon;
- südame teatud osa verevarustuse lakkamine;
- järsku tekkiv õhupuudus, eriti kui sellega kaasneb terav valu rinnus ja/või kiire hingamine, mis võivad olla verehüüvete tekke tunnuseks kopsudes (vt „*Kõrge risk verehüüvete tekkeks*“ lõigus 4);
- kopsu teatud osa talitluse lakkamine, mida põhjustab kopsuarteri sulgus;
- võimalik valu, turse ja/või punetus veeni piirkonnas, mis võivad olla verehüübe tunnuseks veenis;
- naha kollasus ja/või kõhuvalu, mis võivad olla sapijuha ummistuse tunnuseks, maksakahjustus, maksa põletikuline kahjustus (vt „*Maksaprobleemid*“ lõigus 4 eespool);
- ravimitest põhjustatud maksakahjustus;
- südametegevuse kiirenemine, kiire või ebakorrapärane südametegevus, naha värvuse muutumine sinakaks, südame rütmihäired (QT-intervalli pikenedamine), mis võivad olla südame ja veresoonte kahjustuse tunnuseks;
- verehüübed;
- õhetus;
- liigeste valu ja turse, mis on põhjustatud kusihaapest (podagra);
- huvipuudus, meeleolu muutused, raskesti lõpetatavad või ootamatud nutuhood;
- tasakaaluhäired, kõnehäired ja närvitalitluse muutused, värisemine;
- naha valulikkus või tundehäired;
- ühe kehapoole halvatus;
- auraga migreen;
- närvikahjustus;
- veresoonte laienemine või paisumine, mis põhjustab peavalu;
- silmaprobleemid, sh suurenenud pisaraeritus, silmaläätse tuhmumine (kae), võrkkesta veritsus; silmade kuivus;
- nina, kurgu ja ninakõrvalkoobaste probleemid, une ajal esinev hingamisraskus;
- villid/haavandid suus ja kurgus;
- isupuudus;
- seedetrakti häired, sealhulgas sage iste, toidumürgitus, veriroe, veriokse;
- pärakuveritsus, rooja värvuse muutus, kõhupuhitus, kõhukinnisus;

- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, keelevalu, veritsevad igemed, ebameeldiv tunne suus;
- päikesepõletus;
- kuumatunne, ärevustunne;
- haavaümbruse punetus või turse;
- nahasisene verejooks kateetri (selle olemasolul) ümbruses;
- võõrkehatus;
- neeruprobleemid, sealhulgas: neerupõletik, sagenenud öine urineerimine, neerupuudulikkus, valgevereliblede esinemine uriinis;
- külm higi;
- üldine halb enesetunne;
- nahainfektsioon;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus ja higistamine;
- lihasnõrkus;
- pärasoole- ja jämesoolevähk.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad avalduda vereanalüüsides:

- punavereliblede kuju muutused;
- valgevereliblede ilmumine verre, mis võib viidata teatud haigustele;
- vereliistakute arvu suurenemine;
- kaltsiumisisalduse langus;
- punavereliblede ülemäärase lagunemisest tingitud punavereliblede arvu langus (hemolüütiline aneemia);
- müelotsüütide arvu suurenemine;
- neutrofiilide koguarvu suurenemine;
- vere ureasisalduse suurenemine;
- uriini valgusisalduse suurenemine;
- vere albumiini sisalduse suurenemine;
- üldvalgu sisalduse suurenemine;
- vere albumiini sisalduse langus;
- uriini pH taseme tõus;
- hemoglobiinitaseme suurenemine.

Seoses Revolade-raviga on ITP-ga lastel (vanuses 1 kuni 17 aastat) teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või õde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel lapsel 10-st**:

- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- kõhulahtisus;
- kõhuvalu;
- köha;
- kõrge kehatemperatuur;
- iiveldus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel lapsel 10-st**:

- uneprobleemid (unetus);
- hambavalu;
- nina- ja kurguvalu;
- sügelev, vesine või kinnine nina;
- kurguvalu, vesine nohu, ninakinnisus ja aevastamine;
- suuprobleemid, sealhulgas kuiv või valulik suu, valulik keel, veritsevad igemed, suuhaavandid.

Seoses Revolade-raviga koos peginterferooni ja ribaviriiniga on HCV-ga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st:**

- peavalu;
- isupuudus;
- köha;
- iiveldus, kõhulahtisus;
- lihasvalu, lihasnõrkus;
- sügelemine;
- väsimus;
- palavik;
- ebatavaline juustekadu;
- nõrkus;
- gripilaadne haigus;
- jalgade-käte turse;
- külmavärinad.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- punavereliblede arvu vähesus (anemia).

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10st:**

- kuseteede põletikud;
- nina-kõrvalkoobaste, neelu ja suu põletikud, gripilaadsed sümptomid, suukuivus, suuvalu või – põletik, hambavalu;
- kaalulangus;
- unehäired, ebatavaline uimasus, depressioon, ärevus;
- pearinglus, tähelepanu ja mäluhäired, meeleolu muutused;
- maksakahjustusele järgnev ajutalitluse vähenemine;
- kipitus või tuimus kätes või jalgades;
- palavik, peavalu;
- silmaprobleemid, sealhulgas silmaläätse tuhmumine (kae), silmade kuivus, väikesed kollased kogumid võrkkestal, silmavalgete kollasus;
- võrkkesta veritsus;
- peapööritus (vertiigo);
- kiire või ebaregulaarne südamerütm (palpitatsioonid), hingeldus;
- köha, millega kaasneb limaeritus, nohu, gripp, ohatis, valulik kurk ja ebamugavustunne neelates;
- seedehäired, sh oksendamine, kõhuvalu, seedehäired, kõhukinnisus, maopais, maitsetundlikkuse häired, pärasoole veenikomud (hemorroidid), kõhuvalu/ebamugavustunne kõhus, veresoonte paisumine ja söögitoruverejooks;
- hambavalu;
- maksaprobleemid, sh maksakasvaja, silmavalgete või naha kollasus (ikterus), ravist tingitud maksakahjustus (vt „**Maksaprobleemid**“ lõigus 4 eespool);
- nahaprobleemid, sealhulgas lööve, kuiv nahk, ekseem, naha punetus, sügelus, liighigistamine, naha kasvajalised moodustised, juustekadu;
- liigeste valu, seljavalu, luuvalu, valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades), lihaskrambid;
- ärrituvus, üldine halb enesetunne, nahareaktsioon, nagu süstekoha punetus või turse ja valu, valu ja ebamugavustunne rindkeres, vedeliku kogunemine kerre või jäsemetesse, põhjustades turset;

- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu ja ülemiste hingamisteede nakkus, külmetus (ülemiste hingamisteede infektsioon), kopsutorusid voorderdava limaskestast põletik;
- depressioon, ärevus, uneprobleemid, närvilisus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- veresuhkru (glükoosi) sisalduse suurenemine;
- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- neutrofiilide arvu vähenemine;
- verealbumiini sisalduse vähenemine;
- hemoglobiini sisalduse suurenemine;
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine;
- verehüübimist kontrollivate ensüümide muutused.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 100st**:

- valu urineerimisel;
- südamerütmihäired (QT pikenemine);
- soolepõletik (gastroenteriit), kurguvalu;
- villid/haavandid suus, maopõletik;
- nahamuutused, sh naha värvuse muutus, naha koorumine, nahapunetus, sügelus, kahjustus ja öine higistamine;
- maksaveeni verehüübed (võimalik maksa ja/või seedesüsteemi kahjustus);
- ebanormaalne verehüübimine väikestes veresoontes koos neerupuudulikkusega;
- lööve, hematoomid süstekohal, ebamugavustunne rindkeres;
- vere punaliblede ülemääraste lagunemisest tingitud vere punaliblede arvu vähenemine (hemolüütiline aneemia);
- segasus, ärrituvus;
- maksapuudulikkus.

Seoses Revolade-raviga on raske aplastilise aneemiaga patsientidel teavitatud järgnevatest kõrvaltoimetest:

Kui mõni nendest kõrvaltoimetest muutub tõsiseks, teavitage sellest oma arsti, apteekrit või õde.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **enam kui ühel inimesel 10-st**:

- köha;
- peavalu;
- suu- ja kurguvalu;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- liigesevalu;
- valu jäsemetes (kätes, jalgades, käe- ja jalalabades);
- pearinglus;
- raske väsimustunne;
- palavik;
- külmavärinad;
- sügelevad silmad;
- suuhaavandid;
- igemete veritsus;
- kõhuvalu;
- lihaskrambid.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- ebaharilikud muutused luuüdi rakkudes;
- maksaensüümide [aspartaadi aminotransferaas (ASAT)] aktiivsuse suurenemine.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni 1 inimesel 10st**:

- ärevus;
- depressioon;
- külmatunne;
- üldine kehv enesetunne;
- silmaprobleemid, sealhulgas: nägemisprobleemid, ähmane nägemine, silmaläätse tuhmumine (kae), täpid või kogumid silmas (klaaskeha hõljumid), silmakuivus, silmade sügelus, silmavalgete või naha kollakaks muutumine;
- ninaverejooks;
- seedehäired, sh neelamisraskus, suuvalu, tursunud keel, oksendamine, isupuudus, kõhuvalu/ebamugavustunne, maopais, kõhugaasid, kõhukinnisus, sooleliikuvushäire, mis võib põhjustada kõhukinnisust, kõhupuhitus, kõhulahtisus ja/või eelpool toodud sümptomid, muutused rooja värvuses;
- minestus;
- nahaprobleemid, sealhulgas väikesed punased täpid, mis tekivad nahasisesest verejooksust (petehhiad), lööve, sügelus, nõgestõbi, kolded nahal;
- seljavalu;
- lihasvalu;
- luuvalu;
- nõrkus (asteenia);
- kudede tursed, tavaliselt vedelikupeetuse tõttu alajäsemetel;
- ebanormaalne uriini värvus;
- põrna verevarustuse häire (põrnainfarkt);
- nohu.

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis on nähtavad vereanalüüsides:

- lihaskoe lagunemisel tekkivate ensüümide sisalduse suurenemine (kreatiinfosfokinaas);
- raua kogunemine organismis (raua ülekoormus);
- veresuhkrusisalduse vähenemine (hüpoglükeemia);
- bilirubiini (maksas toodetav aine) sisalduse suurenemine veres;
- vere valgeliblede arvu vähenemine.

Teadmata esinemissagedusega kõrvaltoimed

Esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- naha värvimuutused;
- naha tumenemine;
- ravist tingitud maksakahjustus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Revoladet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge avage fooliumist kotikest enne, kui olete selle kasutamiseks valmis. Pärast ravimi valmis segamist, tuleb seda kohe kasutada, valmis segatud ravimit ei tohi üle 30 minuti toatemperatuuril säilitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Revolade sisaldab 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

Revolade toimeaine on eltrombopaag. Üks kotike sisaldab lahustamiseks mõeldud pulbrit, mis sisaldab 32 mg eltrombopaagolamiini, mis vastab 12,5 mg eltrombopaagile vaba happena.

Teised koostisosad on: mannitool, sukraloos ja ksantaankummi.

Kuidas Revolade välja näeb ja pakendi sisu

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber on saadaval komplektis, milles on 30 kotikest, igas kotikeses on punakaspruun kuni kollane pulber. Igas komplektis on 30 kotikest, üks 40 ml korduvkasutatav segamispuudel koos kaane ja korgiga ning 30 ühekordset suusüstalt.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Lek d.d
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1526
Sloveenia

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana 1000
Sloveenia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

KASUTUSJUHEND

Revolade 25 mg suukaudse suspensiooni pulber

(eltrombopaag)

Revolade annuse ettevalmistamisel ja patsiendile manustamisel tuleb see juhend eelnevalt läbi lugeda ning juhiseid järgida. Küsimuste korral või kui te kahjustate või kaotate mõne komplekti osa, küsige arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt nõu.

Enne alustamist

Loe kõigepealt neid teateid

- Revolade pulbrit segada ainult **veega** toatemperatuuril.




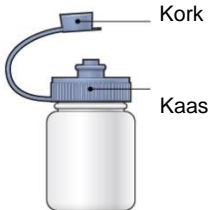
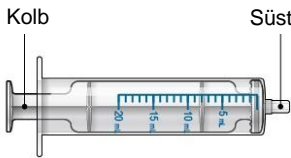
Ravimit andke patsiendile kohe pärast pulbri ja vee segamist. Kui te ei kasuta valmis segatud ravimit **30 minuti jooksul**, tuleb valmistada uus annus.

Kasutamata ravimi võib visata olmejäätmete hulke; **ärge kallake seda kanalisatsiooni**.

- Vältige ravimi kokkupuutumist nahaga. Kui see juhtub, peske seda ala otsekohe seebi ja veega. Kui teil tekib nahareaktsioon või kui teil on küsimusi, konsulteerige oma arstiga.
- Kui teil läheb pulbrit või vedelikku maha, puhastage see niiske lapiga (vt juhendi samm 14).
- **Vaadake** hoolikalt, et lapsed ei mängiks pudeli, selle korgi, kaane ega süstaldega — nende sattumisel suhu võivad lapsed lämbuda.






Mida on vaja

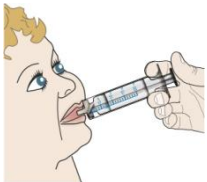


Revolade suukaudse suspensiooni pulbri komplekt sisaldab:

30 pulbri kotikest	
1 kordvkasutatav segamispudel koos kaane ja korgiga (<i>märkus — segamispudel võib määrduda</i>)	
30 ühekordset suusüstalt	

Revolade annuse valmistamine ja manustamine, selleks on vaja:

- õige kotikeste arv vastavalt arsti ettekirjutusele (komplektis)
- 1 kordvkasutatav segamispudel koos kaane ja korgiga (komplektis)
- 1 ühekordne suusüstal (komplektis)
- 1 puhas klaas või tass joogiveega (ei ole komplektis)
- käärid kotikese lõikamiseks (ei ole komplektis)

<p>Enne kasutamist veenduge, et pudel, kork ja kaas on kuivad. Annuse ettevalmistamine</p>	
<p>1. Veenduge, et segamispudeli kaas on eemaldatud.</p>	
<p>2. Klaasist või tassist võtke süstlaga 20 ml joogivett. Iga Revolade suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada uut ühekordset suusüstalt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esiteks suruge süstla kolb täielikult süstla sisse • Asetage süstla ots täielikult vee sisse • Tõmmake süstla kolb tagasi kuni 20 ml märgini. 	
<p>3. Tühjendage süstal segamispudelisse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Suruge süstla kolb aeglaselt täielikult süstla sisse. 	
<p>4. Võtke komplektist välja üheks annuseks vajalik kotikeste arv.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 25 mg annus — 1 kotike • 50 mg annus — 2 kotikest • 75 mg annus — 3 kotikest 	
<p>5. Lisage üheks annuseks vajaminevatest kotikestest pulber pudelisse.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koputage iga kotikese ülemisele osale, et kotikese sisu vajuks põhja • Lõigake kääridega ära kotikese ülemine osa • Tühjendage kõikide vajaminevate kotikeste sisu segamispudelisse • Veenduge, et pulbrit ei sattunud pudelist väljapoole. 	
<p>6. Keerake kaas segamispudelile. Veenduge, et kork on tugevasti kaane külge surutud, nii et see on kindlalt suletud.</p>	
<p>7. Kergelt ja aeglasesti loksutage segamispudelit edasi-tagasi vähemalt 20 sekundit, et pulber ja vesi seguneksid.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ärge pudelit tugevasti raputage — ravim võib hakata vahutama. 	
<p>Annuse manustamine patsiendile</p>	
<p>8. Veenduge, et süstla kolb on täielikult süstla sisse surutud.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eemaldage kork segamispudeli kaane küljest • Viige süstla ots pudeli kaanes oleva augu sisse. 	
<p>9. Täitke süstal ravimiga.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pöörake segamispudel koos süstlaga ümber. • Tõmmake süstla kolb alla, kuni süstal täitub ravimiga. • Ravim on tumepruuni vedelikuna. • Eemaldage süstal segamispudeli küljest. 	

<p>10. Manustage ravim patsiendile. Tehke seda kohe pärast ravimi valmis segamist.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viige süstla ots patsiendi põse juurde. • Suruge süstla kolb aeglaselt lõpuni süstla sisse, nii et ravim läheb patsiendi suhu. • Veenduge, et patsiendil on aega ravim alla neelata. 	
<p>TÄHTIS: Nüüd on patsiendile manustatud peaaegu kogu ravimiannus. Osa ravimit on endiselt pudelis, isegi kui seda ei näe. Nüüd tuleb läbi teha sammud 11 kuni 13, et patsient saaks kogu ravimiannuse.</p>	
<p>11. Täitke süstal uuesti, seekord 10 ml joogiveega.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esiteks suruge süstla kolb täielikult süstla sisse. • Asetage süstla ots täielikult vee sisse • Tõmmake süstla kolb tagasi kuni 10 ml märgini. 	
<p>12. Tühjendage süstal segamispudelis.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Viige süstla ots läbi segamispudeli kaanes oleva augu. • Suruge süstla kolb aeglaselt täielikult süstla sisse. • Suruge kork tugevasti kaane külge. 	
<p>13. Korrake samme 7 kuni 10 – ülejäänud ravimi segamiseks lokustage pudelit kergelt, seejärel manustage ülejäänud vedelik patsiendile.</p>	
<p>Koristamine</p>	
<p>14. Kui pulbrit või segatud ravimit läheb maha, koristage see ära niiske ühekordselt kasutatava lapiga. Võite kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid, et kaitsta nahka määrdumise eest.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mahaläinud ravimi koristamisel kasutatud lapp ja kindad võib visata olmejäätmete hulka. 	
<p>15. Segamisvahendite puhastamine.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Visake ära kasutatud suusüstal. Iga Revolade suukaudse suspensiooni annuse ettevalmistamiseks tuleb kasutada uut ühekordset suusüstalt. • Loputage segamispudel ja kaas jooksva vee all. (Segamispudel võib määrduda ravimiga kokkupuutumisel. See on normaalne.) • Laske vahenditel kuivada õhu käes. • Peske käed seebi ja veega. 	
<p>Pärast 30 kotikese kasutamist visake ära komplektis olev pudel. Alati kasutage uut komplekti järgmise 30 kotikese jaoks.</p>	

Revolade suukaudse suspensiooni pulber, sealhulgas annustamiskomplekt ning kõik ravimid hoida lastele kättesaamatus kohas.