SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Eltrombopag WH 25 mg filmuhúðaðar töflur
Eltrombopag WH 50 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Eltrombopag WH 25 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 25 mg af eltrombópagi.

Eltrombopag WH 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur eltrombópagólamín sem jafngildir 50 mg af eltrombópagi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Eltrombopag WH 25 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 58 mg af ísómalti.

Eltrombopag WH 50 mg filmuhúðaðar töflur
Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 117 mg af ísómalti.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Eltrombopag WH 25 mg filmuhúðaðar töflur
Dökkbleik, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 8 mm að þvermáli) merkt „II“ á annarri hliðinni.

Eltrombopag WH 50 mg filmuhúðaðar töflur
Bleik, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð tafla (um það bil 10 mm að þvermáli) merkt „III“ á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Eltrombopag WH er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Eltrombopag WH er ætlað til meðferðar hjá börnum 1 árs og eldri með frumkomna blóðflagnafæð af ónæmistoga (primary immune thrombocytopenia, ITP) sem varað hefur í 6 mánuði eða lengur frá greiningu og sem hafa ekki svarað annarri meðferð (t.d. barksterum, immúnóglóbúlíni) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

Eltrombopag WH er ætlað fullorðnum sjúklingum með langvinna sýkingu af völdum lifrarbólguveiru C til meðferðar við blóðflagnafæð, þar sem stig blóðflagnafæðar er meginþátturinn sem kemur í veg fyrir að hægt sé að hefja, eða takmarkar aðstæður til að viðhalda, kjörmeðferð byggða á interferóni (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með eltrombópagi skal hafin og vera undir eftirliti læknis með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma eða langvinnrar lifrarbólgu C og fylgikvilla hennar.

Skammtar

Skammta af eltrombópagi skal laga eftir þörfum og í samræmi við blóðflagnafjölda sjúklingsins. Markmiðið með meðferð með eltrombópagi ætti ekki að vera að ná eðlilegum fjölda blóðflagna.

Eltrombopag er fáanlegt sem mixtúruduft, dreifa, frá öðrum framleiðendum. Mixtúruduftið, dreifa, getur haft í för með sér aukna útsetningu fyrir eltrombópagi en töfluformið (sjá kafla 5.2). Hafaskal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda í 2 vikur þegar skipt er á milli taflnanna og mixtúrunnar.

Blóðflagnafæð (frumkomin) af ónæmistoga

Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópagi til að ná og viðhalda blóðflagnafjölda ≥50.000/µl. Skammta skal aðlaga miðað við svörun í blóðflagnafjölda. Ekki má nota eltrombópag til að ná eðlilegum fjölda blóðflagna. Í klínískum rannsóknum jókst yfirleitt fjöldi blóðflagna á 1 til 2 vikum eftir að meðferð með eltrombópagi var hafin og fækkaði innan við 1 til 2 vikum eftir að meðferð var hætt.

Fullorðnir og börn á aldrinum 6 til 17 ára
Ráðlagður upphafsskammtur af eltrombópagi er 50 mg einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna skal hefja meðferð með eltrombópagi með minni skammti, 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Börn á aldrinum 1 til 5 ára
Ráðlagður upphafsskammtur af eltrombópagi er 25 mg einu sinni á dag.

Eftirlit og skammtaaðlögun
Eftir að meðferð með eltrombópagi er hafin verður að aðlaga skammtinn til að ná og viðhalda blóðflagnafjölda ≥50.000/µl eftir þörfum til að draga úr hættu á blæðingum. Ekki má nota stærri skammt en 75 mg á dag.

Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðhag og lifrarprófum meðan á meðferð með eltrombópagi stendur og meðferðaráætlun eltrombópags skal aðlöguð samkvæmt blóðflagnafjölda eins og lýst er í töflu 1. Meðan á meðferð með eltrombópagi stendur skal framkvæma heildarblóðtalningu (FBC), þ.m.t. blóðflagnatalningu og smásjárskoðun á blóðstroki, vikulega þar til jafnvægi í blóðflagnafjölda (≥50.000/µl í minnst 4 vikur) hefur náðst. Gera skal heildarblóðtalningu, þ.m.t. blóðflagnatalningu og smásjárskoðun á blóðstroki, mánaðarlega eftir það.

Tafla 1 Skammtaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með ITP

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/µl eftir minnst 2 vikna meðferð	Aukið dagskammtinn um 25 mg í að hámarki 75 mg/dag*.

≥50.000/µl til ≤150.000/µl	Notið lægsta skammt af eltrombópagi og/eða ITP-meðferð samhliða til að viðhalda blóðflagnafjölda sem kemur í veg fyrir eða dregur úr blæðingum
>150.000/µl til ≤250.000/µl	Minnkið dagskammtinn um 25 mg. Bíðið í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar♦.
>250.000/µl	Hættið að gefa eltrombópag; aukið tíðni eftirlits með blóðflögum í tvisvar í viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er ≤100.000/µl, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 25 mg.

* Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi annan hvern dag skal auka skammtinn í 25 mg einu sinni á dag.

♦ Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi einu sinni á dag skal íhuga að gefa 12,5 mg einu sinni á dag eða 25 mg skammt annan hvern dag.

Eltrombópag má gefa til viðbótar öðrum ITP-lyfjum. Meðferðaráætlun ITP-lyfja sem notuð eru samhliða skal breytt eftir því sem við á, til að forðast of mikla fjölgun blóðflagna meðan á meðferð með eltrombópagi stendur.

Nauðsynlegt er að bíða í minnst 2 vikur til að sjá áhrif skammtaaðlögunar á svörun blóðflagna hjá sjúklingnum áður en frekari aðlögun skammta er íhuguð.

Venjuleg skammtaaðlögun fyrir eltrombópag, hvort sem er hækkun eða lækkun, væri 25 mg einu sinni á dag.

Meðferð hætt
Meðferð með eltrombópagi skal hætt ef blóðflagnafjöldi eykst ekki nægilega til að koma í veg fyrir klínískt mikilvægar blæðingar eftir 4 vikna meðferð með eltrombópagi 75 mg á dag.

Sjúklingar skulu metnir klínískt reglulega og læknirinn sem sér um meðferðina skal taka ákvörðun um áframhaldandi meðferð hjá hverjum og einum. Hjá sjúklingum sem ekki hafa gengist undir miltisnám skal þetta fela í sér mat varðandi miltisnám. Hugsanlegt er að blóðflagnafæð komi fram aftur þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Blóðflagnafæð tengd langvinnri lifrarbólgu C (HCV)
Þegar eltrombópag er gefið ásamt veirusýkingalyfjum er vísað í samantektir á eiginleikum þeirra lyfja sem gefin eru samhliða varðandi nákvæmar upplýsingar um öryggi og frábendingar.

Í klínískum rannsóknum fór blóðflögum yfirleitt að fjölga innan við 1 viku eftir að notkun eltrombópags var hafin. Markmið meðferðar með eltrombópagi ætti að vera að ná lágmarksfjölda blóðflagna sem þarf til að hefja veiruhamlandi meðferð, samkvæmt klínískum ráðleggingum. Meðan á veiruhamlandi meðferð stendur skal markmið meðferðarinnar vera að halda fjölda blóðflagna í mörkum sem kemur í veg fyrir fylgikvilla tengda blæðingum, yfirleitt um 50.000-75.000/µl. Forðast skal blóðflagnafjölda >75.000/µl. Nota skal minnsta skammt af eltrombópagi sem þarf til að ná þessum markmiðum. Skammtaaðlögun er miðuð við svörun í blóðflagnafjölda.

Upphafleg meðferðaráætlun
Hefja skal notkun eltrombópags með skammti sem er 25 mg einu sinni á dag. Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna með lifrarbólgu C eða þeim sem eru með vægt skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Eftirlit og skammtaaðlögun
Aðlaga skal skammtinn af eltrombópagi í 25 mg þrepum á 2 vikna fresti, eftir þörfum, til að ná viðmiðunarfjölda blóðflagna sem þarf til að hefja veiruhamlandi meðferð. Hafa skal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda áður en veiruhamlandi meðferð er hafin. Þegar veiruhamlandi meðferð er hafin getur blóðflögum fækkað, þannig að forðast skal skyndilega aðlögun skammta af eltrombópagi (sjá töflu 2).

Aðlaga skal skammtinn af eltrombópagi eftir þörfum meðan á veiruhamlandi meðferð stendur, til að forðast lækkun skammta af peginterferóni vegna fækkunar blóðflagna, sem getur valdið blæðingahættu hjá sjúklingum (sjá töflu 2). Hafa skal vikulegt eftirlit með blóðflagnafjölda meðan á veiruhamlandi meðferð stendur þar til jafnvægi næst í blóðflagnafjölda, yfirleitt í kringum 50.000-75.000/µl. Gera skal talningu á heildarfjölda blóðkorna, þ.m.t. blóðflögum og skoða blóðstrok mánaðarlega eftir það. Íhuga skal að minnka dagskammtinn um 25 mg ef fjöldi blóðflagna fer yfir sett mörk. Ráðlagt er að bíða í 2 vikur til að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar.

Ekki má gefa stærri skammt en 100 mg af eltrombópagi einu sinni á dag.

Tafla 2 Skammtaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með lifrarbólgu C meðan á veiruhamlandi meðferð stendur

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/µl eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 25 mg í að hámarki 100 mg/dag.
≥50.000/µl til ≤100.000/µl	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópagi sem nauðsynlegur er til að forðast skammtalækkun peginterferóns.
>100.000/µl til ≤ 150.000/µl	Minnka skal dagskammtinn um 25 mg. Bíða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar♦
>150.000/µl	Hætta skal gjöf eltrombópags; auka skal tíðni eftirlits með blóðflögum í tvisvar í viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er ≤100.000/µl, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 25 mg*.

* Hjá sjúklingum sem nota 25 mg af eltrombópagi einu sinni á dag skal íhuga að hefja meðferð að nýju með 25 mg annan hvern dag.

♦ Þegar veiruhamlandi meðferð er hafin getur blóðflögum fækkað, þannig að forðast skal að lækka skammta af eltrombópagi strax.

Meðferð hætt
Hætta skal meðferð með eltrombópagi ef nauðsynlegum fjölda blóðflagna til að hefja veiruhamlandi meðferð er ekki náð eftir meðferð í 2 vikur með 100 mg af eltrombópagi.

Hætta skal meðferð með eltrombópagi þegar veiruhamlandi meðferð er hætt, nema hún sé réttlætt af öðrum ástæðum. Einnig er nauðsynlegt að hætta meðferð vegna of mikillar svörunar í blóðflagnafjölda eða þýðingarmikilla frávika í lifrarprófum.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi
Upphafleg meðferðaráætlun
Hefja skal meðferð með eltrombópagi með 50 mg skammti einu sinni á dag. Hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna á að hefja meðferð með eltrombópagi með minni skammti, 25 mg einu sinni

á dag (sjá kafla 5.2). Ekki á að hefja meðferð þegar sjúklingurinn er með frumuerfðafræðilegt frábrigði á litningi 7.

Eftirlit og aðlögun skammta
Hækka þarf skammta til að ná fram svörun á blóðmynd, yfirleitt upp í 150 mg, og það getur tekið allt að 16 vikum frá því að meðferð með eltrombópagi er hafin (sjá kafla 5.1). Aðlaga skal skammtinn af eltrombópagi um 50 mg á 2 vikna fresti eins og þörf krefur til að ná marki í blóðflagnafjölda ≥50.000/µl. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag skal auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg. Ekki má nota hærri skammta en 150 mg á dag. Hafa skal reglulegt eftirlit með blóðmynd og lifrarprófum meðan á meðferðinni með eltrombópagi stendur og aðlaga meðferðaráætlun með eltrombópagi samkvæmt blóðflagnafjölda eins og sýnt er í töflu 3.

Tafla 3 Skammtaðlögun fyrir eltrombópag hjá sjúklingum með lifrarbólgu C meðan á veiruhamlandi meðferð stendur

Blóðflagnafjöldi	Skammtaaðlögun eða svörun
<50.000/µl eftir minnst 2 vikna meðferð	Auka skal dagskammtinn um 50 mg í að hámarki 150 mg/dag. Fyrir sjúklinga sem eru að nota 25 mg einu sinni á dag á að auka skammtinn í 50 mg á dag áður en skammturinn er aukinn um 50 mg.
≥50.000/µl til ≤150.000/µl	Nota skal minnsta skammtinn af eltrombópagi sem nauðsynlegur er til að viðhalda blóðflagnafjölda.
>150.000/µl til ≤ 250.000/µl	Minnka skal dagskammtinn um 50 mg. Bíða skal í 2 vikur með að meta áhrifin af þessu og hverjum þeim skammtaaðlögunum sem gerðar eru síðar.
>250.000/µl	Hætta skal gjöf eltrombópags; í að minnsta kosti eina viku. Þegar blóðflagnafjöldinn er ≤100.000/µl, skal meðferð hafin að nýju en skammturinn lækkaður um 50 mg.

Skammtaminnkun fyrir þriggja tegunda (tri-lineage) (hvítar blóðfrumur, rauðar blóðfrumur og blóðflögur) svarendur
Fyrir sjúklinga sem ná þriggja tegunda svörun, þ.m.t. þeir sem eru óháðir blóðgjöf, sem stendur yfir í a.m.k. 8 vikur má minnka skammt eltrombópags um 50%.

Ef fjöldi helst stöðugur eftir 8 vikur við minnkaðan skammt verður að hætta gjöf eltrombópags og hafa eftirlit með blóðtalningu. Ef blóðflagnafjöldi fer niður í <30.000/µl, hemóglóbín lækkar í <9 g/dl eða heildarfjöldi daufkyrninga (ANC) lækkar í <0,5 x 10^9/l má hefja aftur meðferð með eltrombópagi við skammt sem var virkur áður.

Meðferð hætt
Ef ekki hefur komið fram svörun í blóðmynd eftir 16 vikna meðferð með eltrombópagi skal hætta meðferð. Ef fram koma ný frumuerfðafræðileg frábrigði verður að meta hvort áframhald meðferðar með eltrombópagi sé viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.8). Einnig er nauðsynlegt að hætta meðferð vegna of mikillar svörunar í blóðflagnafjölda (eins og sýnt er í töflu 3) eða þýðingarmikilla frávika í lifrarprófum (sjá kafla 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Engin þörf er á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi skulu gæta varúðar við notkun eltrombópags og vera undir nákvæmu eftirliti, t.d. með prófum fyrir kreatíníni í sermi og/eða þvagrannsóknum (sjá kafla 5.2).

Skert lifrarstarfsemi
Ekki skal nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≥5) nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hætta á segamyndun í portæð (sjá kafla 4.4).

Ef notkun eltrombópags er talin nauðsynleg fyrir ITP-sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi þarf upphafsskammturinn að vera 25 mg einu sinni á dag. Eftir að notkun eltrombópags er hafin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, skal gera hlé í 3 vikur undir eftirliti áður en skammturinn er aukinn.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með langvinna lifrarbólgu C, með blóðflagnafæð og væga skerðingu á lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≤6). Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu C og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með skerta lifrarstarfsemi skulu hefja meðferð með 25 mg skammti af eltrombópagi, einu sinni á dag (sjá kafla 5.2). Eftir að notkun eltrombópagskammtsins er hafin hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi skal gera hlé í 2 vikur undir eftirliti áður en skammturinn er aukinn.

Aukin hætta er á aukaverkunum, m.a. lifrarbilun og segarekstilvikum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með eltrombópagi, annaðhvort til að undirbúa aðgerð eða hjá sjúklingum með lifrarbólgu C sem eru í veiruhamlandi meðferð (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Aldraðir
Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir varðandi notkun eltrombópags hjá ITP-sjúklingum 65 ára og eldri og engin klínísk reynsla hjá ITP-sjúklingum eldri en 85 ára. Í klínískum rannsóknum á eltrombópagi, kom almennt ekki fram neinn klíníska marktækur munur á öryggi eltrombópags, á milli sjúklinga sem voru a.m.k. 65 ára og yngri sjúklinga. Ekki hefur komið fram neinn munur á svörun á milli aldraðra og yngri sjúklinga við klíníska notkun en ekki er hægt að útiloka aukið næmi hjá sumum eldri einstaklingum (sjá kafla 5.2).

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eltrombópags hjá sjúklingum eldri en 75 ára með lifrarbólgu C og alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Ráðlagt er að gæta varúðar hjá þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar frá Austur-/Suðaustur-Asíu
Hjá börnum og fullorðnum sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna, þ.m.t. þeim sem eru með skerta lifrarstarfsemi, skal hefja meðferð með eltrombópagi með 25 mg skammti einu sinni á dag (sjá kafla 5.2).

Halda skal áfram að fylgjast með blóðflagnafjölda og fylgja venjulegum viðmiðunum varðandi frekari skammtabreytingar.

Börn
Notkun eltrombopag er ekki ráðlögð hjá börnum yngri en 1 árs með blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) vegna ófullnægjandi upplýsinga um öryggi og verkun.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum og unglingum (<18 ára) með blóðflagnafæð tengda langvinnri lifrarbólgu C. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum og unglingum (<18 ára) með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Lyfjagjöf

Til inntöku.
Töflurnar skal taka minnst tveimur klukkustundum fyrir eða fjórum klukkustundum á eftir hvers konar vörum, svo sem sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum, (eða annarri fæðu sem inniheldur kalsíum) eða steinefnum, sem innihalda fjölgildar katjónir (t.d. járn, kalsíum, magnesíum, ál, selen og zink) (sjá kafla 4.5 og 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir eltrombópagi eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aukin hætta er á aukaverkunum, þ.m.t. hugsanlega lífshættulegri lifrarbilun og segarekstilvikum, hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C og langt genginn langvinnan lifrarsjúkdóm, sem skilgreindur er með lágri albúmínþéttni ≤35 g/l eða ≥10 á MELD-kvarða (model for end stage liver disease), við meðferð með eltrombópagi ásamt meðferð sem er byggð á interferóni. Auk þess var lítill ávinningur af meðferð, með hliðsjón af hlutfalli sem náði viðvarandi veirusvörun samanborið við lyfleysu, hjá þessum sjúklingum (sérstaklega þeim sem voru með albúmín í sermi ≤35 g/l) samanborið við hópinn sem heild. Aðeins læknar með reynslu af meðferð langt genginnar lifrarbólgu C skulu hefja meðferð hjá þessum sjúklingum og aðeins þegar hættan á blóðflagnafæð eða af því að hefja ekki veiruhamlandi meðferð veldur því að nauðsynlegt er að grípa til ráðstafana. Ef meðferð er talin klínískt viðeigandi er nauðsynlegt að hafa nákvæmt eftirlit með þessum sjúklingum.

Notkun ásamt veirusýkingalyfjum með beina verkun á veirur
Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun við notkun ásamt veirusýkingalyfjum með beina verkun á veirur og samþykkt eru til notkunar gegn langvinnri lifrarbólgusýkingu C.

Hætta á eiturverkunum á lifur
Gjöf eltrombópags getur valdið óeðlilegri lifrarstarfsemi og verulegum eiturverkunum á lifur, sem geta verið lífshættulegar (sjá kafla 4.8).

Mæla skal alanín amínótransferasa (ALAT), aspartat amínótransferasa (ASAT) og bílírúbín í sermi áður en meðferð með eltrombópagi er hafin, á tveggja vikna fresti meðan á skammtaaðlögun stendur og mánaðarlega eftir að jafnvægisskammti er náð. Eltrombópag hindrar UGT1A1 og OATP1B1, sem getur valdið bílírúbínhækkun í blóði. Ef bílírúbín er hækkað skal framkvæma þættingu. Meta skal óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa í sermi með endurteknu prófi innan 3 til 5 daga. Ef frávikin eru staðfest skal fylgst með lifrarprófum í sermi þar til frávikin ganga til baka, ná jafnvægi eða ná aftur grunngildi. Hætta skal notkun eltrombópags ef ALAT-gildi hækka (≥3x eðlileg efri mörk hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi, eða ≥3x upphafsgildi eða >5x eðlileg efri mörk, hvort sem er lægra, hjá sjúklingum með hækkun á transamínösum fyrir meðferð) og:

- eru vaxandi, eða
- eru viðvarandi í ≥4 vikur, eða
- eru einnig með aukningu á tengdu bílírúbíni eða
- eru einnig með klínískum einkennum lifrarskaða eða merki um lifrarbilun

Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópags hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm. Nota skal minni upphafsskammt af eltrombópagi. Hafa skal náið eftirlit þegar eltrombópag er gefið ITP-sjúklingum og sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

Lifrarbilun (notkun með interferóni)
Lifrarbilun hjá sjúklingum með langvinna lifrarbólgu C: Hafa skal eftirlit með sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤35 g/l) eða ≥10 á MELD-kvarða í upphafi.

Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu C og skorpulifur geta átt á hættu að fá lifrarbilun þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í tveimur samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C kom lifrarbilun (skinuholsvökvi, lifrarheilakvilli, blæðingar frá æðagúlum, skyndileg lífhimnubólga af völdum baktería) oftar fyrir í eltrombópaghópnum (11%) en í lyfleysuhópnum (6%). Hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤35 g/l) eða með ≥10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrarbilun 3-falt meiri og aukin hætta á lífshættulegum aukaverkunum, samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Auk þess var ávinningurinn af meðferðinni, með hliðsjón af hlutfalli sem náði viðvarandi veirusvörun, lítill hjá þessum sjúklingum samanborið við lyfleysu (einkum þeim sem voru með albúmín ≤35 g/l) í samanburði við hópinn sem heild. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrarbilunar hjá sjúklingum með þessi einkenni. Vísað er í samantekt á eiginleikum viðkomandi interferónlyfs varðandi mörk sett um meðferðarlok. Hætta skal notkun eltrombópags ef veiruhamlandi meðferð er hætt vegna lifrarbilunar.

Sega-/segareksfylgikvillar
Í samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C sem voru í meðferð sem byggði á interferóni (n=1.439) komu segarekstilvik fram hjá 38 af 955 sjúklingum (4%) sem fengu meðferð með eltrombópagi og 6 af 484 sjúklingum (1%) sem fengu lyfleysu. Sega-/segarekskvillar sem greint var frá voru bæði í bláæðum og slagæðum. Oftast voru segarekstilvikin ekki alvarleg og þau gengu til baka í lok rannsóknarinnar. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið hjá báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi samanborið við <1% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu). Engin sérstök tengsl í tíma frá upphafi meðferðar að segarekstilviki komu fram. Hættan á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤35 g/l) eða ≥10 á MELD-kvarða en þeim sem voru með hærri albúmínþéttni; hættan á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá þeim sem voru ≥60 ára miðað við yngri sjúklinga. Slíkum sjúklingum skal aðeins gefa eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur og áhætta hafa verið íhuguð vandlega. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum segarekstilvika hjá sjúklingum.

Komið hefur í ljós að hættan á segarekstilvikum er meiri hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem fá meðferð með 75 mg af eltrombópagi einu sinni á dag í 2 vikur sem undirbúning fyrir aðgerðir. Sex af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm, sem var gefið eltrombópag, fengu segarek (allir í portæðarkerfinu) og tveir af 145 (1%) sjúklingum í lyfleysuhópnum fengu segarek (einn í portæðarkerfinu og einn hjartadrep). Hjá fimm af þeim 6 sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi komu fylgikvillar tengdir blóðflögum fram við blóðflagnafjölda >200.000/µl og innan 30 daga frá síðasta skammtinum af eltrombópagi. Eltrombópag er ekki ætlað til meðferðar við blóðflagnafæð til að undirbúa aðgerðir hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm.

Í klínískum ITP-rannsóknum með eltrombópagi varð vart við segarekstilvik þegar fjöldi blóðflagna var lágur eða eðlilegur. Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópags hjá sjúklingum með þekkta áhættuþætti segareks, þar með talda en ekki eingöngu arfgenga (t.d. Factor V Leiden) eða áunna áhættuþætti (t.d. ATIII-skort, andfosfólípíðaheilkenni), háan aldur, langvarandi hreyfihömlun, illkynja sjúkdóma, getnaðarvarnarlyf og uppbótarmeðferð með hormónum, skurðaðgerð/áverka, offitu og reykingar. Fylgjast

skal náið með blóðflagnafjölda og íhuga skammtalækkun eða að hætta meðferð með eltrombópagi ef blóðflagnafjöldi fer yfir viðmiðunarmörk (sjá kafla 4.2). Hafa skal í huga jafnvægið á milli áhættu og ávinnings hjá sjúklingum sem eiga segarek á hættu, af hvaða ástæðu sem er.

Ekkert tilvik segareks kom fram í klínískri rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð, en þó er ekki hægt að útiloka hættu á slíkum tilvikum hjá þessu þýði vegna takmarkaðs fjölda útsettra sjúklinga. Þar sem stærsti leyfilegur skammtur er ráðlagður fyrir sjúklinga með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi (150 mg/sólarhring) og vegna eðlis viðbragðanna, má gera ráð fyrir segareki hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-stig ≥5) nema að áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hætta á sega í portæð. Þegar meðferð er talin eiga við skal gæta varúðar við notkun eltrombópags hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Blæðingar eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt
Líklegt er að blóðflagnafæð komi fram aftur hjá ITP sjúklingum þegar meðferð með eltrombópagi er hætt. Eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt, nær blóðflagnafjöldi grunngildi innan 2 vikna hjá flestum sjúklingum, sem eykur hættu á blæðingum og veldur í sumum tilvikum blæðingum. Þessi hætta eykst ef meðferð með eltrombópagi er hætt á sama tíma og segavarnarlyf eða blóðflöguhemjandi lyf eru notuð. Ef meðferð með eltrombópagi er hætt er ráðlagt að hefja ITP-meðferð að nýju samkvæmt meðferðarleiðbeiningum sem í gildi eru. Viðbótarmeðferð gæti falið í sér að hætta segavarnar- og/eða blóðflöguhemjandi meðferð, breyta segavarnarmeðferð, eða blóðflögustuðning. Fylgjast skal með blóðflagnafjölda vikulega í 4 vikur eftir að meðferð með eltrombópagi er hætt.

Í klínískum rannsóknum á lifrarbólgu C hefur verið greint frá blæðingum í meltingarvegi, þ.m.t. alvarlegum og lífshættulegum tilvikum, í hærri tíðni eftir að notkun peginterferóns, ríbavíríns og eltrombópags var hætt. Hafa skal eftirlit með einkennum blæðinga í meltingarvegi hjá sjúklingum eftir að meðferð er hætt.

Myndun beinmergsretíkúlíns og hætta á bandvefsaukningu í beinmerg
Eltrombópag getur aukið hættuna á myndun eða framgangi retíkúlínþráða í beinmerg. Eins og á við um aðra trombópóietínviðtakaörva (TPO-R) hefur enn ekki verð sýnt fram á þýðingu þessa.

Skoða skal blóðstrok vandlega áður en meðferð með eltrombópagi er hafin, til að fá viðmið í útliti blóðfrumnanna. Eftir að jafnvægisskammtur af eltrombópagi hefur verið fundinn, skal mæla heildarblóðkornafjölda og gera deilitalningu á hvítum blóðkornum mánaðarlega. Ef óþroskaðar eða afbrigðilegar frumur koma fram skal leita í blóðstrokinu að nýjum eða versnandi vefjafræðilegum frávikum (t.d. tárlaga rauðum blóðkornum eða rauðum blóðkornum með kjarna, óþroskuðum hvítum blóðkornum) eða frumufæð. Ef fram koma ný eða versnandi formfræðileg frávik eða frumufæð skal hætta meðferð með eltrombópagi og íhuga að taka vefsýni úr beinmerg, þ.á m. litun fyrir netjuhersli (fibrosis).

Framgangur mergmisþroskaheilkennis
Það er mögulega áhyggjuefni að TPO-R-viðtakaörvar geti örvað versnun illkynja sjúkdóma í blóði eins og mergmisþroskaheilkennis (MDS). TPO-R-viðtakaörvar eru vaxtarþættir sem leiða til fjölgunar blóðflögumyndandi frumna, sérhæfingar og framleiðslu á blóðflögum. TPO-R er aðallega tjáður á yfirborði mergfrumna.

Í klínískum rannsóknum með TPO-R-viðtakaörva, hjá sjúklingum með mergmisþroskaheilkenni, sáust tilvik þar sem tímabundin fjölgun varð á blóðkímfrumum og greint var frá tilvikum þar sem mergmisþroskaheilkenni þróaðist yfir í bráðakyrningahvítblæði.

Greining á ITP eða alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum og öldruðum sjúklingum skal staðfest með því að útiloka aðrar klínískar ástæður blóðflagnafæðar. Sérstaklega verður að útiloka mergmisþroskaheilkenni. Íhuga skal vefsýnatöku úr beinmerg meðan á sjúkdómsferlinu og meðferð stendur, sérstaklega hjá sjúklingum eldri en 60 ára eða þeim sem eru með einkenni eða merki um sjúkdóm, s.s. fjölgun útlægra blóðkímfrumna.

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi Eltrombopag WH við meðferð gegn blóðflagnafæð vegna mergmisþroskaheilkennis (MDS). Ekki skal nota Eltrombopag WH utan klíníska rannsókna til meðferðar gegn blóðflagnafæð af völdum mergmisþroskaheilkennis.

Frumuerfðafræðileg frábrigði og þróun yfir í mergmisþroskaheilkenni/bráðakyrningahvítblæði hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi
Þekkt er að frumuerfðafræðileg frábrigði koma fyrir hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Ekki er vitað hvort eltrombópag auki hættuna á frumuerfðafræðilegum frábrigðum hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi. Í II. stigs rannsókn á vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópagi í upphafsskammtinum 50 mg/sólarhring (aukinn á 2 vikna fresti upp í að hámarki 150 mg/sólarhring) (ELT112523), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 17,1% fullorðinna sjúklinga [7/41 (og höfðu 4 þeirra breytingar á litningi 7)]. Miðgildi tíma í rannsókn fram að frumuerfðafræðilegu frábrigði var 2,9 mánuðir.

Í II. stigs klínískri rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópagi í skammtinum 150 mg/sólarhring (með breytingum með tilliti til þjóðernis eða aldurs eins og við á) (ELT116826), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 22,6% fullorðinna sjúklinga [7/31 (og höfðu 3 þeirra breytingar á litningi 7)]. Allir 7 sjúklingarnir voru með eðlilega frumuerfðafræðilega þætti í upphafi. Sex sjúklingar voru með frumuerfðafræðileg frábrigði í 3. mánuði meðferðar með eltrombópagi og einn sjúklingur var með frumuerfðafræðileg frábrigði í 6. mánuði.

Í klínískum rannsóknum með eltrombópagi við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi voru 4% sjúklinga (5/133) greindir með mergmisþroskaheilkenni. Miðgildi tíma fram að sjúkdómsgreiningu var 3 mánuðir frá upphafi meðferðar með eltrombópagi.

Fyrir sjúklinga með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi, sem hafa ekki svarað eða hafa fengið mikla fyrri ónæmisbælandi meðferð, er rannsókn á beinmerg með áherslu á frumuerfðafræðilega þætti ráðlögð áður en meðferð með eltrombópagi er hafin, eftir 3 mánaða meðferð og 6 mánuðum þar á eftir. Ef fram koma ný frumuerfðafræðileg frábrigði verður að meta hvort áframhald meðferðar með eltrombópagi sé viðeigandi.

Breytingar í augum
Drer hefur komið fram í rannsóknum á eiturverkunum eltrombópags hjá nagdýrum (sjá kafla 5.3). Í samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C, sem fengu meðferð með interferóni (n=1.439), var greint frá framgangi drers sem var til staðar í upphafi hjá 8% einstaklinga í eltrombópaghópnum og 5% í lyfleysuhópnum. Greint hefur verið frá blæðingum í sjónhimnu, aðallega á stigi 1 eða 2, hjá sjúklingum með lifrarbólgu C sem fengu interferón, ríbavírin eða eltrombópag (2% í eltrombópaghópnum og 2% í lyfleysuhópnum). Blæðingar komu fram á yfirborði sjónhimnunnar (framan sjónhimnu), undir sjónhimnu eða í vef sjónhimnunnar. Reglulegt eftirlit með augum hjá sjúklingum er ráðlagt.

Lenging QT/QTc
Í rannsókn á QTc hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 150 mg skammta af eltrombópagi á dag komu ekki fram nein klínískt marktæk áhrif á endurskautun í hjarta. Greint hefur verið frá lengingu QTc-

bils í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með ITP og blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C. Klínísk þýðing þessara tilvika með lengingu QTc er ekki þekkt.

Svörun við eltrombópagi hverfur
Ef svörun hverfur eða ekki tekst að viðhalda svörun hjá blóðflögum, með meðferð með eltrombópagi innan ráðlagðs skammtabils, skal strax leita að orsökum, þ.m.t. auknu retíkúlíni í beinmerg.

Börn
Varnaðarorðin og varúðarreglurnar fyrir ITP hér fyrir ofan eiga einnig við um börn.

Truflanir á rannsóknarstofuprófum
Eltrombópag er mjög litsterkt og getur því hugsanlega truflað sum rannsóknarstofupróf. Greint hefur verið frá mislitun sermis og truflunum á rannsóknum á heildarbílirúbíni og kreatíníni hjá sjúklingum á meðferð með Eltrombopag WH. Ef ósamræmi er á rannsóknarniðurstöðum og klínískum skoðunum getur endurprófun með annarri aðferð hjálpað til við að ákvarða réttmæti niðurstaðnanna.

Hjálparefni
Ísómalt
Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum
Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri filmuhúðaðri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif eltrombópags á önnur lyf

HMG-Co-redúktasahemlar
Gjöf eltrombópags 75 mg einu sinni á dag í 5 daga ásamt stökum 10 mg skammti af rósuvastatíni, hvarfefnis OATP1B1 og BCRP, hjá 39 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum jók C_{max} rósuvastatíns í plasma 103% (90% öryggisbil [CI]:82%, 126%) og $AUC_{0-\infty}$ 55% (90% CI:42%, 69%). Milliverkanir eru einnig líklegar við aðra HMG-CoA-redúktasahemla, þ.m.t. atorvastatín, flúvastatín, lóvastatín, pravastatín og simvastatín. Íhuga skal lækkun statínskammta við gjöf samhliða eltrombópagi og hafa skal nákvæmt eftirlit með aukaverkunum statína (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni OATP1B1 og BCRP
Gæta skal varúðar við gjöf eltrombópags samhliða hvarfefnum OATP1B1 (t.d. metótrexats) og BCRP (t.d. tópótekans og metótrexats) (sjá kafla 5.2).

Hvarfefni cýtókróms P450
Í rannsóknum með notkun lifrarfrymisagna úr mönnum, reyndist eltrombópag (allt að 100 µM) ekki hindra CYP450-ensímin 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 og 4A9/11 *in vitro* en hindraði CYP2C8 og CYP2C9 samkvæmt mælingum þar sem paklítaxel og díklófenak voru notuð sem könnunarhvarfefni. Gjöf 75 mg af eltrombópagi einu sinni á dag í 7 daga hjá 24 heilbrigðum körlum hvorki hindraði né hvatti umbrot könnunarhvarfefna fyrir 1A2 (koffín), 2C19 (ómeprazól), 2C9 (flúrbíprófen), eða 3A4 (mídazólam) hjá mönnum. Ekki er gert ráð fyrir neinum klínískt marktækum milliverkunum þegar eltrombópag og hvarfefni CYP450 eru gefin samhliða (sjá kafla 5.2).

Próteasahemlar gegn lifrarbólgu C

Ekki er þörf á skammtaaðlögun þegar eltrombópag er gefið samtímis annaðhvort telaprevíri eða boceprevíri. Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópagi, samtímis 750 mg af telaprevíri á 8 klst. fresti, hafði ekki áhrif á útsetningu fyrir telaprevíri í plasma.

Gjöf staks 200 mg skammts af eltrombópagi, samtímis 800 mg af boceprevíri á 8 klst. fresti, breytti ekki $AUC_{(0-t)}$ fyrir boceprevír í plasma en hækkaði C_{max} um 20% og lækkaði C_{min} um 32%. Ekki hefur verið sýnt fram á klíníska þýðingu lækkunar C_{min} en mælt er með auknu klínísku eftirliti og eftirliti með rannsóknarniðurstöðum m.t.t. bælingar á lifrarbólguveiru C.

Áhrif annarra lyfja á eltrombópag

Ciclosporin
Minni útsetning fyrir eltrombópagi kom fram þegar það var gefið samhliða 200 mg og 600 mg af ciclosporini (BCRP hemill). Samhliðanotkun 200 mg af ciclosporini minnkaði C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag um 25% og 18%, tilgreint í sömu röð. Samhliðanotkun 600 mg af ciclosporini minnkaði C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag um 39% og 24%, tilgreint í sömu röð. Heimilt er að breyta skömmtum eltrombópags meðan á meðferðinni stendur samkvæmt talningu á blóðflagnafjölda sjúklingins (sjá kafla 4.2). Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda að minnsta kosti vikulega í 2 til 3 vikur þegar eltrombópag er gefið samhliða ciclosporini. Verið getur að hækka þurfi skammt eltrombópags samkvæmt þessum blóðflagnatalningum.

Fjölgildar katjónir (klóbinding)
Klóbinding verður á milli eltrombópags og fjölgildra katjóna, svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, selens og zinks. Gjöf staks 75 mg skammts af eltrombópagi, með sýrubindandi lyfi sem innihélt fjölgildar katjónir (1.524 mg álhýdroxíð og 1.425 mg magnesíumkarbónat), lækkaði $AUC_{0-\infty}$ eltrombópags í plasma um 70% (90% CI: 64%, 76%) og C_{max} um 70% (90% CI: 62%, 76%). Taka á eltrombópag inn að minnsta kosti 2 klukkustundum fyrir eða 4 klukkustundum eftir neyslu á hvers konar vörum eins og sýrubindandi lyfjum, mjólkurafurðum og bætiefnum með steinefnum, sem innihalda fjölgildar katjónir til að forðast verulega skerðingu á frásogi eltrombópags vegna klóbindingar (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lópinavír/rítónavír
Gjöf eltrombópags samhliða lópinavíri/rítónavíri getur valdið minni þéttni eltrombópags. Rannsókn hjá 40 heilbrigðum sjálfboðaliðum sýndi að gjöf staks 100 mg skammts af eltrombópagi ásamt endurteknum 400/100 mg skömmtum af lópinavíri/rítónavíri tvisvar á dag, minnkaði $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Því skal gæta varúðar þegar eltrombópag er gefið samhliða lópinavíri/rítónavíri. Fylgjast skal náið með fjölda blóðflagna til þess að tryggja viðeigandi stjórnun á skammti eltrombópags þegar meðferð með LPV/RTV er hafin eða henni hætt.

CYP1A2- og CYP2C8-hemlar og virkjar
Eltrombópag er umbrotið í mörgum ferlum m.a. CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 og UGT1A3 (sjá kafla 5.2). Lyf sem hindra eða virkja stök ensím eru ekki líkleg til að hafa veruleg áhrif á þéttni eltrombópags í plasma, en aftur á móti lyf sem hindra eða virkja fleiri ensím geta aukið (t.d. flúvoxamín) eða minnkað (t.d. rífampicín) þéttni eltrombópags.

Próteasahemlar gegn lifrarbólgu C
Niðurstöður rannsóknar á lyfjahvarfamilliverkunum sýna að samhliða gjöf endurtekinna skammta af boceprevíri 800 mg á 8 klst. fresti eða telaprevíri 750 mg á 8 klst. fresti, með stökum skammti af eltrombópagi 200 mg, hafði ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópagi í plasma.

Lyf til meðferðar við ITP

Lyf notuð til meðferðar við ITP samhliða eltrombópagi í klínískum rannsóknum voru m.a. barksterar, danazól, og/eða azatíóprín, immúnóglóbúlín í bláæð (IVIG) og and-D-immúnóglóbúlín. Fylgjast skal með blóðflagnafjölda þegar eltrombópag er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við ITP, til að forðast blóðflagnafjölda utan ráðlagðra marka (sjá kafla 4.2).

Milliverkanir við fæðu
Gjöf eltrombópag töflu eða mixtúru með kalsíumríkri máltíð (t.d. máltíð sem inniheldur mjólkurafurðir) dregur marktækt úr $AUC_{0-\infty}$ og C_{max} fyrir eltrombópag í plasma. Hins vegar hefur taka eltrombópags 2 klst. fyrir eða 4 klst. eftir kalsíumríka eða kalsíumsnauða [<50 mg kalsíum] máltíð ekki klínískt marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópagi í plasma (sjá kafla 4.2).

Gjöf staks 50 mg skammts af eltrombópagi á töfluformi með hefðbundnum hitaeiningaríkum, fituríkum morgunverði sem innihélt mjólkurafurðir dró úr meðaltals $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 59% og meðaltals C_{max} um 65%.

Gjöf staks 25 mg skammts af eltrombópagi sem mixtúru með kalsíumríkri, miðlungsfituríkri og miðlungshitaeiningaríkri máltíð dró úr meðaltals $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag í plasma um 75% og meðaltals C_{max} um 79%. Þessi minnkun á útsetningu minnkaði þegar stakur 25 mg skammtur af eltrombópag mixtúru var tekinn 2 klst. fyrir kalsíumríka máltíð (meðaltals $AUC_{0-\infty}$ minnkaði um 20% og meðaltals C_{max} um 14%).

Fæða sem inniheldur lítið af kalsíum (<50 mg kalsíum), þar með talið ávextir, fitusnauð skinka, nautakjöt og ávaxtasafi án viðbættra efna (ekki búið að bæta við kalsíum, magnesíum eða járni), sojamjólk án viðbættra efna og korn án viðbættra efna, hafði ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir eltrombópagi í plasma, óháð hitaeiningafjölda og fituinnihaldi (sjá kafla 4.2 og 4.5).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga
Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun eltrombópags á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt.

Notkun Eltrombopag WH er ekki ráðlögð á meðgöngu.

Konur á barneignaraldri / Getnaðarvarnir hjá körlum og konum
Notkun Eltrombopag WH er ekki ráðlögð hjá konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf
Ekki er þekkt hvort eltrombópag/umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Dýrarannsóknir hafa sýnt að líklegt er að eltrombópag skiljist út í brjóstamjólk (sjá kafla 5.3); því er ekki hægt að útiloka áhættu fyrir brjóstmylkinginn. Taka þarf ákvörðun um hvort hætta á brjóstagjöf eða halda áfram/forðast meðferð með Eltrombopag WH og hafa til hliðsjónar ávinninginn af brjóstagjöfinni fyrir barnið og ávinninginn af meðferð fyrir konuna.

Frjósemi
Frjósemi hjá karl- og kvenrottum varð ekki fyrir áhrifum við útsetningu sem var sambærileg við útsetningu hjá mönnum. Ekki er hins vegar hægt að útiloka áhættu hjá mönnum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Eltrombópag hefur óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Hafa skal í huga klínískt ástand sjúklingsins og aukaverkanamynstur eltrombópags, þ.m.t. sundl og skerta árvekni, við mat á hæfni sjúklingsins til að framkvæma verkefni sem krefjast dómgreindar, hreyfi- og vitsmunarlegrar færni.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) hjá fullorðnum og börnum
Öryggi eltrombópag var metið hjá fullorðnum sjúklingum (N=763) í tvíblindu samantektarrannsóknunum með samanburði við lyfleysu TRA100773A og B, TRA102537 (RAISE) og TRA113765, þar sem 403 sjúklingar fengu meðferð með eltrombópag og 179 fengu lyfleysu, til viðbótar við upplýsingar úr opnu rannsóknunum sem er lokið (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) og TRA112940 (sjá kafla 5.1). Sjúklingarnir fengu rannsóknarlyfið í allt að 8 ár (í EXTEND). Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru eiturverkanir á lifur og sega-/segarekstilvik. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga voru: ógleði, niðurgangur, aukinn alanín amínótransferasi og bakverkir.

Sýnt hefur verið fram á öryggi eltrombópag hjá börnum (á aldrinum 1 til 17 ára) sem hafa áður fengið meðferð við blóðflagnafæð af ónæmistoga (ITP) í tveimur rannsóknum (N=171) (sjá kafla 5.1). PETIT2 (TRA115450) var tveggja þátta, tvíblind og opin, slembuð rannsókn með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu eltrombópag (n=63) eða lyfleysu (n=29) í allt að 13 vikur í slembaða hluta rannsóknarinnar. PETIT (TRA108062) var þriggja þátta, með víxlröðuðu þýði (staggered-cohort), opin og tvíblinduð, slembuð rannsókn með samanburði við lyfleysu. Sjúklingum var slembiraðað í hlutfallinu 2:1 og fengu eltrombópag (n=44) eða lyfleysu (n=21) í allt að 7 vikur. Aukaverkanirnar voru sambærilegar við það sem komið hefur fram hjá fullorðnum ásamt nokkrum aukaverkunum til viðbótar sem auðkenndar eru með ♦ í töflunni hér fyrir neðan. Algengustu aukaverkanirnar hjá börnum 1 árs og eldri með ITP (≥3% eða algengari en fyrir lyfleysu) voru sýkingar í efri öndunarfærum, nefkoksbólga, hósti, hiti, kviðverkir, verkur í munni og koki, tannverkur og nefrennsli.

Blóðflagnafæð ásamt sýkingu af völdum lifrarbólguveiru C hjá fullorðnum sjúklingum
ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 fengu meðferð með eltrombópagi) og ENABLE 2 (TPL108390 n=805) voru slembaðar, tvíblindar, fjölsetra rannsóknir með samanburði við lyfleysu til að meta verkun og öryggi eltrombópag hjá sjúklingum með blóðflagnafæð með sýkingu af völdum lifrarbólguveiru C sem voru að öðru leyti hæfir til að hefja meðferð gegn veirusýkingu. Í rannsóknunum á lifrarbólgu C veiru samanstóð öryggisþýðið af öllum slembuðum sjúklingum sem fengu tvíblinda meðferð með lyfinu í 2. þætti ENABLE 1 (meðferð með eltrombópag n=450, meðferð með lyfleysu n=232) og ENABLE 2 (meðferð með eltrombópag n=506, meðferð með lyfleysu n=252). Sjúklingarnir eru greindir samkvæmt meðferðinni sem þeir fengu (heildar tvíblinda öryggisþýðið, eltrombópag n=955 og lyfleysa n=484). Mikilvægustu alvarlegu aukaverkanirnar voru eiturverkanir á lifur og sega-/segarekstilvik. Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá að minnsta kosti 10% sjúklinga voru höfuðverkur, blóðleysi, minnkuð matarlyst, hósti, ógleði, niðurgangur, bílírúbínhækkun í blóði, hárlos, kláði, vöðvaverkir, hiti, þreyta, veikindi sem líkjast inflúensu, þróttleysi, kuldahrollur og bjúgur.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum sjúklingum
Öryggi eltrombópag hjá fullorðnum sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi var metið í opinni rannsókn með stökum armi (N=43) þar sem 11 sjúklingar (26%) fengu meðferð í >6 mánuði og 7 sjúklingar (16%) fengu meðferð í >1 ár (sjá kafla 5.1). Algengustu aukaverkanirnar sem komu fram hjá a.m.k. 10% sjúklinga voru höfuðverkur, sundl, hósti, verkur í munni og koki, nefrennsli, ógleði,

niðurgangur, kviðverkur, aukning á transamínösum, liðverkir, verkir í útlimum, vöðvakrampar, þreyta og hiti.

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi hjá börnum
Öryggi eltrombopag hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metið í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samtals N=51) (sjá einnig nánari upplýsingar um rannsóknina í kafla 5.1). Greint var frá sérstaklega áhugaverðum aukaverkunum, þ.m.t. bráðum nýrnaskaða hjá 29 (56,9%), eiturverkunum á lifur hjá 39 (76,5%), segarekstilviki hjá 2 (3,9%) og einræktarþróun eða frumuerfðafræðilegum frábrigðum hjá 1 (2,0%) sjúklingi. Heilt yfir voru tíðni, gerð og alvarleiki aukaverkana sem komu fram við meðferð með eltrombópagi hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi í samræmi við það sem kom fram hjá fullorðnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi.

Listi yfir aukaverkanir
Aukaverkanirnar í ITP-rannsóknunum hjá fullorðnum (N=763), ITP rannsóknum hjá börnum (N=171), rannsóknum á lifrarbólgu C (N=1.520), rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá fullorðnum (N=43), rannsókn á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi hjá börnum (N=51) og tilkynningum eftir markaðssetningu eru taldar eru upp hér á eftir samkvæmt MedDRA-flokkun eftir líffærum og tíðni (töflur 4, 5 og 6). Innan hvers líffæraflokks er aukaverkununum raðað eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Tíðniflokkarnir fyrir hverja aukaverkun skilgreindir á eftirfarandi hátt (CIOMS III): Mjög algengar (≥1/10); algengar (≥1/100 til <1/10); sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100); mjög sjaldgæfar (≥1/10.000 til <1/1.000); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 4 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á ITP

Líffæraflokkur	**Tíðni**	**Aukaverkun**
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Mjög algengar	Nefkoksbólga♦, sýking í efri öndunarfærum♦
	Algengar	Kokbólga, inflúensa, herpessýking í munni, lungnabólga, skútabólga, hálskirtlabólga, sýking í öndunarvegi, tannholdsbólga
	Sjaldgæfar	Húðsýking
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Krabbamein í endaþarmsbugaristilsvæði (rectosigmoid cancer)
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðleysi, eósínfíklafjöld, hvítfrumnafjölgun, blóðflagnafæð, hemóglóbínlækkun, fækkun hvítra blóðfrumna
	Sjaldgæfar	Misstór rauð blóðkorn (anisocytosis), blóðlýsublóðleysi, merglingadreyri (myelocytosis), fjölgun stafkjarnadaufkyrninga (band neutrophils), merglingur (myelocyte) til staðar, fjölgun blóðflagna, hemóglóbínhækkun
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðkalíumlækkun, minnkuð matarlyst, hækkun þvagsýru í blóði
	Sjaldgæfar	Minnkuð matarlyst, þvagsýrugigt, blóðkalsíumlækkun
Geðræn vandamál	Algengar	Svefntruflanir, þunglyndi
	Sjaldgæfar	Sinnuleysi, skapbreyting, grátgirni
Taugakerfi	Algengar	Náladofi, snertiskynsminnkun, svefndrungi, mígreni
	Sjaldgæfar	Skjálfti, jafnvægistruflanir, tilfinningatruflanir, helftarlömun, mígreni með fyrirboðaeinkennum,

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
		úttaugakvilli, útlægur skyntaugakvilli, taltruflanir, taugakvilli vegna eitrunar, æðahöfuðverkur
Augu	Algengar	Augnþurrkur, óskýr sjón, augnverkur, skert sjónskerpa
	Sjaldgæfar	Ógegnsæi augasteins (lenticular opacities), sjónskekkja, barkardrer, aukin táraseyting, sjónublæðing, sjónulitþekjukvilli (retinal pigment epitheliopathy), sjónskerðing, óeðlileg niðurstaða á sjónskerpuprófi, hvarmaþroti, glæru- og tárusigg
Eyru og völundarhús	Algengar	Eyrnaverkur, svimi
Hjarta	Sjaldgæfar	Hraðtaktur, brátt hjartadrep, hjarta- og æðasjúkdómar, blámi, sínus-hraðtaktur, lenging á QT-bili á hjartalínuriti
Æðar	Algengar	Segamyndun í djúplægum bláæðum, margúll, hitasteypur
	Sjaldgæfar	Segarek, grunnlæg segabláæðabólga, andlitsroði
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti♦
	Algengar	Verkur í munni og koki♦, nefrennsli♦
	Sjaldgæfar	Lungnasegarek, lungnadrep, óþægindi í nefi, blöðrumyndun í munnkoki, skútakvilli, kæfisvefn
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur
	Algengar	Sár í munni, tannverkur♦, uppköst, kviðverkur*, blæðing í munni, vindgangur *Mjög algengar hjá börnum með ITP
	Sjaldgæfar	Munnþurrkur, tungusviði, eymsli í kvið, óeðlilegur hægðalitur, matareitrun, tíðar hægðir, blóðuppköst, óþægindi í munni
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun á alanínamínótransferasa†
	Algengar	Hækkun á aspartatamínótransferasa†, of mikið bílírúbín í blóði, óeðlileg lifrarstarfsemi
	Sjaldgæfar	Gallteppa, lifrarskemmd, lifrarbólga, lifrarskaði af völdum lyfja
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, hármissir, ofsvitnun, útbreiddur kláði, depilblæðingar
	Sjaldgæfar	Ofsakláði, húðkvilli, kaldur sviti, roðaþot, svört húð, litabreytingar, upplitun húðar, flögnun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Bakverkir
	Algengar	Vöðvaverkir, vöðvakrampar, verkir í stoðkerfi, beinverkir
	Sjaldgæfar	Máttleysi í vöðvum
Nýru og þvagfæri	Algengar	Prótein í þvagi, hækkun kreatíníns í blóði, smáæðakvilli með segamyndun ásamt nýrnabilun‡
	Sjaldgæfar	Nýrnabilun, hvítfrumnamiga, nýrnabólga vegna helluroða, næturþvaglát, hækkun þvagefnis í blóði, hækkað prótein/kreatínín-hlutfall í þvagi
Æxlunarfæri og brjóst	Algengar	Asatíðir
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar	Hiti*, brjóstverkur, þróttleysi *Mjög algengar hjá börnum með ITP
	Sjaldgæfar	Hitatilfinning, blæðing á stungustað í æð, taugaveiklun, bólga í sári, lasleiki, tilfinning um aðskotahlut

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á alkalískum fosfatasa í blóði
	Sjaldgæfar	Hækkun albúmíns í blóði, hækkun heildarpróteins, lækkun albúmíns í blóði, hækkun sýrustigs (pH) í þvagi
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Sjaldgæfar	Sólbruni

♦ Viðbótaraukaverkanir sem komu fram í rannsóknum hjá börnum (á aldrinum 1 árs til 17 ára).
† Hækkun getur orðið samhliða á alanínamínótransferasa og aspartatamínótransferasa en þó í lægri tíðni.
‡ Heiti flokks með völdu skilgreiningunum bráður nýrnaskaði og nýrnabilun

Tafla 5 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á lifrarbólgu C (ásamt veiruhamlandi meðferð með interferóni og ríbavíríni)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarvegar, berkjubólga, nefkoksbólga, inflúensa, herpessýking í munni
	Sjaldgæfar	Maga- og þarmabólga, kokbólga
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Algengar	Illkynja æxli í lifur
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi
	Algengar	Eitilfrumnafæð
	Sjaldgæfar	Blóðlýsublóðleysi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst
	Algengar	Blóðsykurshækkun, óeðlilegt þyngdartap
Geðræn vandamál	Algengar	Þunglyndi, kvíði, svefntruflanir
	Sjaldgæfar	Rugl, æsingur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, einbeitingarvandamál, bragðskynstruflun, lifrarheilakvilli, svefnhöfgi, minnisskerðing, náladofi
Augu	Algengar	Drer, vilsa á sjónhimnu, augnþurrkur, gula í augum, blæðingar í sjónhimnu
Eyru og völundarhús	Algengar	Svimi
Hjarta	Algengar	Hjartsláttarónot
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti
	Algengar	Mæði, verkur í munnkoki, mæði við áreynslu, hósti með uppgangi
Meltingarfæri	Mjög algengar	Ógleði, niðurgangur
	Algengar	Uppköst, skinuholsvökvi, kviðverkur, verkur ofarlega í kvið, meltingartruflanir, munnþurrkur, hægðatregða, þaninn kviður, tannverkur, munnbólga, bakflæðissjúkdómur í vélinda, gyllinæð, óþægindi í kvið, æðahnútar í vélinda
	Sjaldgæfar	Blæðandi æðahnútar í vélinda, magabólga, blöðrumyndandi munnbólga

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Lifur og gall	Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði, gula, lifrarskaði af völdum lyfja
	Sjaldgæfar	Segi í portæð, lifrarbilun
Húð og undirhúð	Mjög algengar	Kláði
	Algengar	Útbrot, þurrkur í húð, exem, útbrot með kláða, roðaþot, ofsviti, útbreiddur kláði, hármissir
	Sjaldgæfar	Sár í húð, upplitun húðar, oflitun húðar, nætursviti
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Vöðvaverkur
	Algengar	Liðverkur, vöðvakrampar, bakverkur, verkur í útlim, verkur í stoðkerfi, beinverkur
Nýru og þvagfæri	Sjaldgæfar	Smáæðakvilli með segamyndun ásamt bráðri nýrnabilun†, þvaglátstregða
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Hiti, þreyta, inflúensulík veikindi, þróttleysi, kuldahrollur
	Algengar	Pirringur, verkur, lasleiki, viðbrögð á stungustað, brjóstverkur er ekki tengist hjarta, bjúgur, bjúgur á útlimum
	Sjaldgæfar	Kláði á stungustað, útbrot á stungustað, óþægindi fyrir brjósti
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun bílírúbíns í blóði, þyngdartap, fækkun hvítra blóðfrumna, lækkun blóðrauða, fækkun daufkyrninga, hækkun INR, lenging APTT, hækkun blóðsykurs, lækkun blóðalbúmíns
	Sjaldgæfar	Lenging QT á hjartalínuriti

† Heiti flokks með völdu skilgreiningunum þvagþurrð, nýrnabilun og skert nýrnastarfsemi

Tafla 6 Aukaverkanir hjá þýði í rannsóknum á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Blóð og eitlar	Algengar	Daufkyrningafæð, fleygdrep í milta
Efnaskipti og næring	Algengar	Ofhleðsla járns, minnkuð matarlyst, blóðsykurslækkun, aukin matarlyst
Geðræn vandamál	Algengar	Kvíði, þunglyndi
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur, sundl
	Algengar	Yfirlið
Augu	Algengar	Augnþurrkur, drer, gula í augum, þokusjón, sjónskerðing, augngrugg
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög algengar	Hósti, verkur í munnkoki, nefrennsli
	Algengar	Blóðnasir
Meltingarfæri	Mjög algengar	Niðurgangur, ógleði, kviðverkur
	Algengar	Blöðrumyndun í slímhúð í munni, verkur í munni, uppköst, óþægindi í kvið, hægðatregða, blæðing í tannholdi, þaninn kviður, kyngingartregða, óeðlilegur hægðalitur, bólgin tunga, röskun á maga- og þarmahreyfingum, vindgangur
Lifur og gall	Mjög algengar	Hækkun á transamínösum
	Algengar	Of mikið bílírúbín í blóði, gula

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
	Tíðni ekki þekkt	Lifrarskaði af völdum lyfja
Húð og undirhúð	Algengar	Depilblæðingar, útbrot, kláði, ofsakláði, húðbreytingar, dröfnuútbrot
	Tíðni ekki þekkt	Upplitun húðar, oflitun húðar
Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Liðverkir, verkur í útlim, vöðvakrampar
	Algengar	Bakverkur, vöðvaverkir, beinverkir
Nýru og þvagfæri	Algengar	Óeðlilegur litur á þvagi
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, hiti, kuldahrollur
	Algengar	Þróttleysi, bjúgur á útlimum, lasleiki
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkun á kreatínkínasa í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sega-/segarekstilvik
Í 3 klínískum samanburðarrannsóknum og 2 klínískum rannsóknum án samanburðar, hjá fullorðnum sjúklingum með ITP-sjúkdóm sem fengu eltrombópag (n=446), myndaðist blóðsegi í alls 19 tilvikum hjá 17 sjúklingum, sem voru m.a. (eftir lækkandi tíðni) segamyndun í djúpum bláæðum (n=6), lungnasegi (n=6), brátt hjartadrep (n=2), stífludrep í heila (n=2), segarek (n=1) (sjá kafla 4.4).

Í rannsókn með samanburði við lyfleysu (n=288, öryggisþýði), eftir 2 vikna meðferð við undirbúning fyrir aðgerðir, greindust 7 segarekstilvik í portæðarkerfinu hjá 6 af 143 (4%) fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem fengu eltrombópag og 3 segarekstilvik hjá 2 af 145 (1%) sjúklingum í lyfleysuhópnum. Fimm af sjúklingunum 6 sem fengu meðferð með eltrombópagi, fengu segarek við blóðflagnafjölda >200.000/µl.

Engir sérstakir áhættuþættir komu í ljós hjá sjúklingunum sem fengu segarek, fyrir utan blóðflagnafjölda ≥200.000/µl (sjá kafla 4.4).

Í samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C (n=1.439) komu segarekstilvik fram hjá 38 af 955 sjúklingum (4%) sem fengu meðferð með eltrombópagi og 6 af 484 sjúklingum (1%) í lyfleysuhópunum. Segi í portæð var algengasta segarekstilvikið í báðum meðferðarhópum (2% hjá sjúklingum sem fengu eltrombópag samanborið við <1% fyrir lyfleysu) (sjá kafla 4.4). Hætta á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤35 g/l) eða MELD ≥10 en hjá þeim sem voru með hærri albúmínþéttni; hætta á segarekstilviki var 2-falt meiri hjá einstaklingum ≥60 ára samanborið við yngri sjúklinga.

Lifrarbilun (notkun ásamt interferóni)
Sjúklingar með langvinna lifrarbólgu C og skorpulifur geta átt lifrarbilun á hættu þegar þeir fá meðferð með interferóni alfa. Í 2 samanburðarrannsóknum hjá blóðflagnafæðarsjúklingum með lifrarbólgu C var oftar greint frá lifrarbilun (skinuholsvökva, lifrarheilakvilla, blæðingum frá æðagúlum, skyndilegri lífhimnubólgu af völdum baktería) í eltrombópaghópnum (11%) en í lyfleysuhópnum (6%). Hjá sjúklingum með lága albúmínþéttni (≤35 g/l) eða ≥10 á MELD-kvarða í upphafi var hættan á lifrarbilun 3-falt meiri og aukin hætta á lífshættulegum aukaverkunum samanborið við þá sem voru ekki með eins alvarlegan lifrarsjúkdóm. Aðeins skal gefa slíkum sjúklingum eltrombópag eftir að áætlaður ávinningur hefur verið íhugaður vandlega með hliðsjón af áhættunni. Hafa skal nákvæmt eftirlit með einkennum lifrarbilunar hjá sjúklingum með þessi einkenni (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á lifur
Í klínískum samanburðarrannsóknum á eltrombópagi hjá sjúklingum með langvarandi ITP, kom fram aukning á ALAT, ASAT og bílirúbíni í sermi (sjá kafla 4.4).

Þessi tilvik voru yfirleitt væg (stig 1-2), gengu til baka og þeim fylgdu ekki klínískt mikilvæg einkenni sem myndu benda til skertrar lifrarstarfsemi. Í rannsóknunum 3 með samanburði við lyfleysu hjá fullorðnum með langvarandi ITP fékk 1 sjúklingur í lyfleysuhópnum og 1 sjúklingur í eltrombópaghópnum 4. stigs óeðlileg lifrarpróf. Í 2 rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá börnum (á aldrinum 1 til 17 ára) með langvarandi ITP var greint frá ALAT ≥3 x eðlileg efri mörk hjá 4,7% í eltrombópaghópnum og 0% í lyfleysuhópnum.

Í 2 klínískum samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum með lifrarbólgu C var greint frá ALAT eða ASAT ≥3 x eðlileg efri mörk hjá 34% í eltrombópaghópnum og 38% í lyfleysuhópnum. Flestir sjúklingar sem fá eltrombópag ásamt meðferð með peginterferóni / ríbavíríni munu fá óbeina bílirúbínhækkun í blóði. Í heildina var greint frá heildar bílirúbíni ≥1,5 x eðlileg efri mörk hjá 76% í eltrombópaghópnum og 50% í lyfleysuhópnum.

Í stakarma II. stigs rannsókninni á einlyfjameðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð var greint frá samtímis ALAT eða ASAT >3 x eðlileg efri mörk ásamt heildar (óbeinu) bílirúbíni >1,5 x eðlileg efri mörk hjá 5% sjúklinga. Heildarbílirúbín >1,5 x eðlileg efri mörk kom fram hjá 14% sjúklinga.

Blóðflagnafæð eftir að meðferð var hætt
Í ITP-samanburðarrannsóknunum 3, kom fram skammvinn fækkun blóðflagna niður fyrir grunngildi eftir að meðferð var hætt hjá 8% í eltrombópaghópnum og 8% í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.4).

Aukið retíkúlín í beinmerg
Yfir heildina komu ekki fram hjá neinum sjúklingi truflun í beinmerg eða klínískar niðurstöður sem bentu til vanstarfsemi í beinmerg. Hjá fáeinum ITP-sjúklingum var meðferð með eltrombópagi hætt vegna retíkúlíns í beinmerg (sjá kafla 4.4).

Frumuerfðafræðileg frábrigði
Í II. stigs rannsókninni á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópagi í upphafsskammtinum 50 mg/sólarhring (aukið á 2 vikna fresti í að hámarki 150 mg/sólarhring) (ELT112523) komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 17,1% fullorðinna sjúklinga [7/41 (og höfðu 4 þeirra breytingar á litningi 7)]. Miðgildi tíma í rannsókn fram að frumuerfðafræðilegu frábrigði var 2,9 mánuðir.

Í II. stigs klínísku rannsókninni á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi sem ekki hefur svarað meðferð með eltrombópagi í skammtinum 150 mg/sólarhring (með breytingum með tilliti til þjóðernis eða aldurs eins og við á) (ELT116826), komu ný frumuerfðafræðileg frábrigði fram hjá 22,6% fullorðinna sjúklinga [7/31 (og höfðu 3 þeirra breytingar á litningi 7)]. Allir 7 sjúklingarnir voru með eðlilega frumuerfðafræðilega þætti í upphafi. Sex sjúklingar voru með frumuerfðafræðileg frábrigði í 3. mánuði meðferðar með eltrombópagi og einn sjúklingur var með frumuerfðafræðileg frábrigði í 6. mánuði.

Illkynja sjúkdómar í blóði
Í opnu rannsókninni með stökum armi á alvarlegu vanmyndunarblóðleysi voru þrír (7%) sjúklingar greindir með mergmisþroskaheilkenni eftir meðferð með eltrombópagi, í rannsóknunum tveimur (ELT116826 og ELT116643), sem eru í gangi hefur 1/28 (4%) og 1/62 (2%) sjúklingur verið greindur með mergmisþroskaheilkenni eða bráðakyrningahvítblæði í hvorri rannsókn.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu
Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Ef ofskömmtun verður gæti blóðflögum fjölgað óhóflega og valdið sega-/segareksvandamálum. Ef ofskömmtun á sér stað skal íhuga að gefa til inntöku lyf sem inniheldur málm-katjónir, svo sem kalsíum, ál eða magnesíum, til að klóbinda eltrombópag og takmarka þannig frásog. Hafa skal náið eftirlit með blóðflagnafjölda. Hefja skal meðferð að nýju með eltrombópagi í samræmi við ráðleggingar um skömmtun og lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Í klínísku rannsóknunum var einu sinni greint frá ofskömmtun þar sem sjúklingur tók inn 5.000 mg af eltrombópagi. Aukaverkanir sem greint var frá voru m.a. væg útbrot, skammvinnur hægsláttur, hækkanir á ALAT og ASAT og þreyta. Lifrarensím mæld á milli dags 2 og 18 eftir inntöku náðu hæst 1,6-földum eðlilegum efri mörkum fyrir ASAT og 3,9-földum eðlilegum efri mörkum fyrir ALAT og 2,4-földum eðlilegum efri mörkum fyrir heildarbílírúbín. Blóðflögur voru 672.000/µl á degi 18 eftir inntöku og voru flestar 929.000/µl. Í öllum tilvikum gengu einkenni til baka án eftirmála í framhaldi af meðferð.

Þar sem eltrombópag er ekki að verulegu marki skilið út um nýru og er verulega próteinbundið í plasma er ekki búist við að blóðskilun sé áhrifarík aðferð til að auka brotthvarf eltrombópags.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar. ATC-flokkur: B02BX05.

Verkunarháttur
Trombópóietín (TPO) er aðalfrumuboðinn sem tekur þátt í að stýra myndun blóðflagnafrumna (megakaryopoiesis) og blóðflöguframleiðslu og er innrænn bindill fyrir trombópóietínviðtaka (TPO-R). Eltrombópag víxlverkar við svæði TPO-R um frumuhimnuna og hefur sendingar á merkjalotum svipuðum, en ekki eins og frá innrænu trombópóietíni (TPO), sem örva fjölgun og sérhæfingu úr forverum beinmergsfrumna.

Verkun og öryggi

Rannsóknir á blóðflagnafæð (frumkominni) af ónæmistoga (ITP)
Í tveimur slembuðum, tvíblindum, III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu, RAISE (TRA102537) og TRA100773B og tveimur opnum rannsóknum, REPEAT (TRA108057) og EXTEND (TRA105325), var lagt mat á öryggi og verkun eltrombópags hjá fullorðnum sjúklingum með ITP-sjúkdóm sem höfðu áður fengið meðferð. Eltrombópag var alls gefið 277 ITP-sjúklingum í a.m.k. 6 mánuði og 202 sjúklingum í a.m.k. 1 ár. Í stakarma, II. stigs rannsókninni TAPER (CETB115J2411) var lagt mat á öryggi og verkun eltrombópags og getu til að framkalla viðvarandi svörun þegar meðferð var hætt hjá 105 fullorðnum sjúklingum með ITP sem fengu bakslag eða svöruðu ekki fyrstavalsmeðferð með barksterum.

Tvíblindar rannsóknir með samanburði við lyfleysu

RAISE:
197 ITP-sjúklingum var slembiraðað 2:1, eltrombópag (n=135) á móti lyfleysu (n=62) og slembiröðunin gerð miðað við hvort milta hafi verið fjarlægt, notkun ITP-lyfja í upphafi og blóðflagnafjölda í upphafi. Skammturinn af eltrombópagi var aðlagaður á 6 mánaða meðferðartímabilinu samkvæmt blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum. Allir sjúklingar hófu meðferð með 50 mg af eltrombópagi. Frá degi 29 til loka meðferðar var 15-28% sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópagi haldið á ≤25 mg og 29-53% fengu 75 mg.

Að auki gátu sjúklingar minnkað notkun samhliða ITP-lyfja og fengið bráðameðferð samkvæmt meðferðarráðleggingum á staðnum. Meira en helmingur af öllum sjúklingum í báðum meðferðarhópum höfðu áður fengið ≥3 ITP-meðferðir og 36% höfðu gengist undir miltisnám.

Miðgildi blóðflagnafjölda í upphafi var 16.000/µl í báðum meðferðarhópum og í eltrombópaghópnum hélst hann yfir 50.000/µl í öllum komum meðan á meðferðinni stóð, frá og með degi 15; hins vegar hélst miðgildi blóðflagnafjölda <30.000/µl í lyfleysuhópnum allan tímann sem rannsóknin stóð yfir.

Svörun í blóðflagnafjölda á milli 50.000-400.000/µl án bráðameðferðar náðist hjá marktækt fleiri sjúklingum í hópnum sem fékk meðferð með eltrombópagi á 6 mánaða meðferðartímabilinu, p<0,001 (tafla 7). Fimmtíu og fjögur prósent sjúklinga sem fengu eltrombópagmeðferð og 13% sjúklinga sem fengu lyfleysu náðu svörun upp að þessu marki eftir 6 vikna meðferð. Svipuð blóðflagnasvörun hélst allan rannsóknartímann, með 52% og 16% sjúklinga sem sýndu svörun við lok 6 mánaða meðferðartímabilsins.

Tafla 7 Frekari niðurstöður úr RAISE varðandi verkun

	Eltrombópag N=135	**Lyfleysa N=62**
Helstu aukaendapunktar		
Heildarfjöldi vikna með blóðflagnafjölda ≥50.000-400.000/µl, meðaltal (staðafrávik)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Sjúklingar með ≥75% af mælingum á marksviðinu (50.000-400.000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-gildi [a]	<0,001	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 1-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-gildi [a]	0,012	
Sjúklingar með blæðingar (WHO-stig 2-4) einhvern tíma á 6 mánaða tímabili, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-gildi [a]	0,002	
Þörfnuðust bráðameðferðar, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-gildi [a]	0,001	
Sjúklingar sem fengu ITP-meðferð í upphafi (n)	63	31
Sjúklingar sem reyndu að draga úr/hætta upphaflegri meðferð, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
p-gildi [a]	0,016	

a Aðhvarfsgreining (logistic regression model) var aðlöguð miðað við viðmiðunarbreytur slembunar.

b 21 af 63 (33%) sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi og tóku ITP-lyf í upphafi hættu varanlega notkun allra upphaflegu ITP-lyfjanna.

Í upphafi greindu meira en 70% ITP-sjúklinga í báðum hópum frá einhverjum blæðingum (WHO stig 1-4) og meira en 20% greindu frá klínísk mikilvægum blæðingum (WHO stig 2-4). Hlutfall sjúklinga sem fengu

meðferð með eltrombópagi með einhverja blæðingu (stig 1-4) og klínískt mikilvæga blæðingu (stig 2-4) lækkaði frá grunngildi um u.þ.b. 50% frá degi 15 til loka meðferðar yfir allan 6 mánaða meðferðartímann.

TRA100733B:
Aðalendapunktur verkunar var hlutfall þeirra sem svöruðu, skilgreindir sem ITP-sjúklingar sem höfðu aukið fjölda blóðflagna í ≥50.000/µl á degi 43, frá grunngildi sem var <30.000/µl; litið var svo á að sjúklingar sem hættu fyrir tímann vegna blóðflagnafjölda >200.000/µl hefðu svarað, þeir sem hættu af einhverjum öðrum ástæðum voru ekki taldir hafa svarað, óháð blóðflagnafjölda. Alls var 114 sjúklingum sem áður höfðu fengið meðferð við ITP-sjúkdómi slembiraðað 2:1 á eltrombópag (n=76) á móti lyfleysu (n=38) (tafla 8).

Tafla 8 Niðurstöður varðandi verkun úr TRA100733B

	Eltrombópag N=76	**Lyfleysa N=38**
Helstu aukaendapunktar		
Hæfir í greiningu á verkun, n	73	37
Sjúklingar með blóðflagnafjölda ≥50.000/µl eftir allt að 42 daga skömmtun (samanborið við fjölda í upphafi <30.000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-gildi[a]	<0,001	
Aðrir helstu endapunktar		
Sjúklingar með mat á blæðingum á degi 43, n	51	30
Blæðingar (WHO stig 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
p-gildi[a]	0,029	

a Aðhvarfsgreining (logistic regression model) var aðlöguð miðað við viðmiðunarbreytur slembunar.

Bæði í RAISE og TRA100733B var svörunin við eltrombópagi miðað við lyfleysu svipuð, óháð notkun ITP-lyfja, því hvort milta hafði verið fjarlægt og blóðflagnafjölda í upphafi (≤15.000/µl, >15.000/µl) við slembiröðun.

Í rannsóknunum RAISE og TRA100773B náðu miðgildi blóðflagnafjölda ekki markfjölda (>50.000/µl) hjá undirhópi ITP-sjúklinga með blóðflagnafjölda í upphafi ≤15.000/µl, þó að í báðum rannsóknunum hafi 43% af þeim sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi svarað eftir 6 vikna meðferð. Að auki svöruðu í RAISE-rannsókninni 42% sjúklinga með blóðflagnafjölda ≤15.000/µl, sem fengu meðferð með eltrombópagi, við lok 6 mánaða meðferðartímabilsins. Fjörutíu og tvö til 60% þeirra sem fengu eltrombópag í RAISE-rannsókninni fengu eltrombópag 75 mg frá degi 29 til loka rannsóknarinnar.

Opnar rannsóknir án samanburðar
REPEAT (TRA108057):
Þessi opna rannsókn með notkun endurtekinna skammta (3 lotur af meðferð í 6 vikur, fylgt eftir með 4 vikum án meðferðar) sýndi að við reglulega notkun endurtekinna meðferðarlotna með eltrombópagi dró ekkert úr svörun.

EXTEND (TRA105325):
Eltrombópag var gefið 302 ITP-sjúklingum í opnu framhaldsrannsókninni, 218 sjúklingar luku 1 ári, 180 luku 2 árum, 107 luku 3 árum, 75 luku 4 árum, 34 luku 5 árum og 18 luku 6 árum. Miðgildi blóðflagnafjölda var 19.000/µl fyrir gjöf eltrombópags. Miðgildi eftir 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7 ár í rannsókninni var 85.000/µl, 85.000/µl, 105.000/µl, 64.000/µl, 75.000/µl, 119.000/µl og 76.000/µl, tilgreint í sömu röð.

TAPER (CETB115J2411):

Þetta var stakarma, II. stigs rannsókn með ITP-sjúklingum sem fengu meðferð með eltrombópagi þegar fyrstavalsmeðferð með barksterum hafði brugðist, óháð tíma frá greiningu. Alls tóku 105 sjúklingar þátt í rannsókninni og hófu meðferð með 50 mg af eltrombópagi einu sinni á dag (25 mg einu sinni á dag hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna). Skammtur eltrombópags var aðlagaður á meðferðartímabilinu í samræmi við blóðflagnafjölda hjá hverjum og einum með það markmið að ná blóðflagnafjölda ≥100.000/µl.

Af þeim 105 sjúklingum sem tóku þátt í rannsókninni og fengu minnst einn skammt af eltrombópagi luku 69 sjúklingar (65,7%) meðferðinni og 36 sjúklingar (34,3%) hættu meðferðinni snemma.

Greining á viðvarandi svörun án meðferðar
Aðalendapunktur var hlutfall sjúklinga með viðvarandi svörun án meðferðar fram að 12. mánuði. Sjúklingar sem náðu blóðflagnafjölda ≥100.000/µl og blóðflagnafjöldi hélst u.þ.b. 100.000/µl í 2 mánuði (engin talning undir 70.000/µl) voru hæfir til að draga úr notkun eltrombópags og hætta meðferð. Til að teljast hafa náð viðvarandi svörun án meðferðar þarf sjúklingur að viðhalda blóðflagnafjölda ≥30.000/µl án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar, bæði á tímabili skammtaminnkunar og þegar meðferð hefur verið hætt fram að 12. mánuði.

Tímabil skammtaminnkunar var einstaklingsbundið eftir upphafsskammti og svörun sjúklings. Í áætlun um skammtaminnkun var ráðlagt að minnka skammta um 25 mg á 2 vikna fresti ef blóðflagnafjöldi var stöðugur. Þegar dagskammtur hafði verið minnkaður í 25 mg í 2 vikur, var 25 mg skammtur aðeins gefinn annan hvern dag í 2 vikur þar til meðferð var hætt. Skammtaminnkun var gerð í minni skrefum eða 12,5 mg aðra hverja viku hjá sjúklingum af austur-/suðaustur-asískum uppruna. Ef bakslag (skilgreint sem blóðflagnafjöldi <30.000/µl) kom fram, stóð sjúklingum til boða að fá nýja meðferðarlotu af eltrombópagi með viðeigandi upphafsskammti.

Áttatíu og níu sjúklingar (84,8%) náðu fullri svörun (blóðflagnafjöldi ≥100.000/µl) (skref 1, tafla 9) og 65 sjúklingar (61,9%) viðhéldu fullri svörun í minnst 2 mánuði án þess að blóðflagnafjöldi færi undir 70.000/µl (skref 2, tafla 9). Fjörutíu og fjórir sjúklingar (41,9%) gátu dregið úr notkun eltrombópags þar til meðferð var hætt og viðhaldið blóðflagnafjölda ≥30.000/µl án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar (skref 3, tafla 9).

Í rannsókninni var aðalmarkmiði náð með því að sýna fram á að með eltrombópagi væri hægt að fá fram viðvarandi svörun án meðferðar, án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar, eftir 12 mánuði hjá 32 af 105 sjúklingum sem tóku þátt (30,5%; p< 0,0001; 95% CI: 21,9; 40,2) (skref 4, tafla 9). Eftir 24 mánuði var viðvarandi svörun viðhaldið án meðferðar hjá 20 af þeim 105 sjúklingum sem tóku þátt (19,0%; 95% CI: 12,0; 27,9) án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar (skref 5, tafla 9).

Miðgildi viðvarandi svörunar eftir að meðferð var hætt og fram að 12. mánuði var 33,3 vikur (lágm.-hám: 4-51), og miðgildi viðvarandi svörunar eftir að meðferð var hætt og fram að 24. mánuði var 88,6 vikur (lágm.-hám: 57-107).

Þegar dregið var úr notkun eltrombópags og meðferð hætt hafði svörun tapast hjá 12 sjúklingum, 8 þeirra hófu meðferð með eltrombópagi á ný og 7 sýndu aftur fram á svörun.

Á 2 ára eftirfylgnitímabilinu kom segarek fram hjá 6 af 105 sjúklingum (5,7%) þar af fengu 3 sjúklingar (2,9%) djúpbláæðasega, grunnlægur bláæðasegi kom fram hjá 1 sjúklingi (1,0%) 1 sjúklingur (1,0%) fékk sega í groppustokk (cavernous sinus), 1 sjúklingur (1,0%) fékk heilablóðfall og 1 sjúklingur (1,0%) lungnasegarek. Hjá 4 af sjúklingunum 6 var segarek 3. stigs eða meira og 4 sjúklingar voru með alvarlegt segarek. Ekki var greint frá banvænum tilvikum.

Tuttugu sjúklingar af 105 (19,0%) fengu vægar eða verulegar blæðingar áður en dregið var úr notkun lyfsins. Fimm af 65 sjúklingum (7,7%) sem hófu að draga úr notkun lyfsins fengu vægar eða miðlungsmiklar blæðingar meðan á skammtaminnkun stóð. Engar verulegar blæðingar urðu á þessu tímabili. Tveir af 44 sjúklingum (4,5%) sem drógu úr notkun lyfsins og hættu meðferð með eltrombópagi fengu vægar eða miðlungsmiklar blæðingar þegar meðferð hafði verið hætt og fram að 12. mánuði. Engar verulegar blæðingar urðu á þessu tímabili. Enginn sjúklinganna sem hætti meðferð með eltrombópagi og var með í eftirfylgni 2. árið fékk blæðingar seinna árið. Greint var frá tveimur banvænum tilvikum innankúpublæðingar við eftirfylgni 2. árið. Bæði tilvikin komu fram meðan sjúklingurinn var á meðferð, ekki í tengslum við skammtaminnkun. Ekki er talið að tilvikin tengdust rannsóknarmeðferðinni.

Heildargreining á öryggi er í samræmi við fyrri upplýsingar og mat á áhættu og ávinningi er óbreytt fyrir notkun eltrombópags hjá sjúklingum með ITP.

Tafla 9 Hlutfall sjúklinga með viðvarandi svörun án meðferðar eftir 12 mánuði og eftir 24 mánuði (allir þátttakendur) í TAPER

	Allir sjúklingar N=105		**Tilgátuprófun**	
	n (%)	**95% CI**	**p-gildi**	**Núlltilgátu hafnað**
Skref 1: Sjúklingar sem náðu blóðflagnafjölda ≥100.000/µl a.m.k. einu sinni	89 (84,8)	(76,4; 91,0)		
Skref 2: Sjúklingar sem héldu stöðugum blóðflagnafjölda í 2 mánuði eftir að hafa náð 100.000/µl (engin talning <70.000/µl)	65 (61,9)	(51,9; 71,2)		
Skref 3: Sjúklingar sem gátu dregið úr notkun eltrombópags þar til meðferð var hætt og viðhéldu blóðflagnafjölda ≥30.000/µl án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar	44 (41,9)	(32,3; 51,9)		
Skref 4: Sjúklingar með viðvarandi svörun án meðferðar fram að 12. mánuði og viðhéldu blóðflagnafjölda ≥30.000/µl án blæðinga eða bráðameðferðar	32 (30,5)	(21,9; 40,2)	<0,0001*	Já
Skref 5: Sjúklingar með viðvarandi svörun án meðferðar frá 12. mánuði til 24. mánaðar og viðhéldu blóðflagnafjölda ≥30.000/µl án blæðinga eða úrlausnarmeðferðar	20 (19,0)	(12,0; 27,9)		
N: Heildarfjöldi sjúklinga í meðferðarhópnum. Þetta er nefnarinn fyrir prósentu (%) útreikning. n: Fjöldi sjúklinga í viðeigandi flokki. 95% öryggisbil (CI) fyrir tíðnidreifingu var reiknað út samkvæmt Clopper-Pearson aðferð. Clopper-Pearson próf var notað til að athuga hvort hlutfall svarenda væri >15%. Greint var frá CI og p-gildum. * Gefur til kynna marktekt (einhliða) við 0,05 gildi.				

Greining á niðurstöðum svörunar á meðferðartíma frá því ITP var greint.
Sértæk greining var gerð á sjúklingunum 105 eftir ITP greiningu til að meta svörun við eltrombópagi fyrir fjóra mismunandi ITP flokka eftir tíma frá greiningu (nýgreint ITP <3mánuðir, viðvarandi ITP 3 til <6 mánuðir, viðvarandi ITP 6 til ≤12 mánuðir og langvinnt ITP >12 mánuðir). Fjörutíu og níu prósent sjúklinga (n=51) höfðu fengið ITP greiningu fyrir <3mánuðum 20% (n=21) fyrir 3 til <6 mánuðum 17% (n=18) fyrir 6 til ≤12 mánuðum og 14% (n=15) fyrir >12 mánuðum.

Fram að lokadagsetningunni (22. okt. 2021) var miðgildistími útsetningar fyrir eltrombópagi hjá sjúklingum (Q1-Q3) 6,2 mánuðir (2,3-12,0 mánuðir). Miðgildi blóðflagnafjölda (Q1-Q3) í upphafi var 16.000/µl (7.800-28.000/µl).

Svörun blóðflagnafjölda, skilgreint sem blóðflagnafjöldi ≥50.000/µl a.m.k. einu sinni fyrir viku 9 án úrlausnarmeðferðar (rescue therapy), náðist hjá 84% (95% CI: 71% til 93%) nýgreindra ITP sjúklinga, 91% (95% CI: 70% til 99%) sjúklinga með viðvarandi ITP (þ.e. 3 til <6 mánuðir r frá ITP greiningu), 94% (95% CI: 73% til 100%) sjúklinga með viðvarandi ITP (þ.e. 6 til ≤12 mánuðir frá ITP greiningu) og 87% (95% CI: 60% til 98%) sjúklinga með langvinnt ITP.

Hlutfall fullrar svörunar, skilgreint sem blóðflagnafjöldi ≥100.000/µl a.m.k. einu sinni fyrir viku 9 án úrlausnarmeðferðar, var 75% (95% CI: 60% til 86%) hjá nýgreindum ITP sjúklingum, 76% (95% CI: 53% til 92%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 3 til <6 mánuði) 72% (95% CI: 47% til 90%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 6 til ≤12 mánuði) og 87% (95% CI: 60% til 98%) hjá sjúklingum með langvinnt ITP.

Hlutfall varanlegrar svörunar, skilgreint sem blóðflagnafjöldi ≥50.000/µl fyrir a.m.k. mat í 6 af hverjum 8 skiptum í röð án úrlausnarmeðferðar á fyrstu 6 mánuðum rannsóknarinnar, var 71% (95% CI: 56% til 83%) hjá nýgreindum ITP sjúklingum, 81% (95% CI: 58% til 95%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 3 til <6 mánuði) 72% (95% CI: 47% til 90.3%) hjá sjúklingum með viðvarandi ITP (ITP greining í 6 til ≤12 mánuði) og 80% (95% CI: 52% til 96%) hjá sjúklingum með langvinnt ITP.

Við mat samkvæmt blæðingarkvarða WHO var hlutfall nýgreindra ITP sjúklinga og sjúklinga með viðvarandi ITP, án blæðingar í viku 4, á bilinu 88% til 95% samanborið við 37% til 57% í upphafi. Hjá sjúklingum með langvinnt ITP var hlutfallið 93% samanborið við 73% í upphafi.

Samræmi var á öryggi eltrombópags hjá öllum ITP flokkum og í samræmi við þekkt öryggi þess.

Ekki hafa verið gerðar klínískar rannsóknir þar sem meðferð með eltrombópagi er borin saman við aðra meðferðarkosti (t.d. miltisnám). Íhuga skal langtímaöryggi eltrombópags áður en meðferð er hafin.

Börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára)
Öryggi og verkun eltrombópags hjá börnum hefur verið kannað í tveimur rannsóknum.

TRA115450 (PETIT2):
Aðalendapunkturinn var viðvarandi svörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga sem fékk eltrombópag samanborið við lyfleysu, sem náði blóðflagnafjölda ≥50.000/µl í að minnsta kosti 6 af 8 vikum (án bráðameðferðar), frá viku 5 til viku 12 á slembaða tvíblinda tímabilinu. Sjúklingarnir höfðu verið greindir með langvarandi ITP í að minnsta kosti 1 ár og höfðu ekki svarað eða hafði versnað aftur eftir að minnsta kosti eina fyrri ITP meðferð eða gátu af læknisfræðilegum ástæðum ekki haldið áfram á annarri ITP meðferð og voru með blóðflagnafjölda <30.000/µl. Níutíu og tveimur sjúklingum var slembiraðað í þrjá hópa eftir aldri (2:1) á eltrombópag (n=63) eða lyfleysu (n=29). Aðlaga mátti skammtinn af eltrombópagi samkvæmt blóðflagnafjölda hvers sjúklings.

Í heildina náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga á eltrombópagi (40%) samanborið við sjúklinga á lyfleysu (3%) aðalendapunkti (líkindahlutfall: 18,0 [95% CI: 2,3; 140,9] p<0,001) sem var svipað hjá aldurshópunum þremur (tafla 10).

Tafla 10 Hlutfall viðvarandi blóðflagnasvörunar eftir aldurshópum hjá börnum með langvarandi ITP

	Eltrombópag n/N (%) [95% CI]	**Lyfleysa n/N (%) [95% CI]**
Hópur 1 (12 til 17 ára)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Hópur 2 (6 til 11 ára)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [á ekki við]
Hópur 3 (1 til 5 ára)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [á ekki við]

Tölfræðilega færri sjúklingar á meðferð með eltrombópagi þurftu á bráðameðferð að halda á slembaða tímabilinu samanborið við sjúklinga á lyfleysu (19% [12/63] samanborið við 24% [7/29], p=0,032).

Í upphafi greindu 71% sjúklinga í eltrombópaghópnum og 69% í lyfleysuhópnum frá einhverjum blæðingum (WHO 1-4. stig). Í 12. viku hafði hlutfall sjúklinga á eltrombópagi sem greindi frá einhverjum blæðingum minnkað um helming frá upphafi (36%). Í 12. viku greindu aftur á móti 55% sjúklinga á lyfleysu frá einhverjum blæðingum.

Sjúklingunum var einungis leyft að draga úr eða hætta þeirri ITP meðferð sem þeir voru á í upphafi í opna hluta rannsóknarinnar og 53% (8/15) sjúklinganna gátu dregið úr (n=1) eða hætt á (n=7) þeirri ITP meðferð sem þeir voru á í upphafi, einkum barksterum, án þess að þurfa úrlausnarmeðferð.

TRA108062 (PETIT):
Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði blóðflagnafjölda ≥50.000/µl að minnsta kosti einu sinni á milli viku 1 og viku 6 á slembaða tímabilinu. Sjúklingarnir höfðu verið greindir með ITP í að minnsta kosti 6 mánuði og höfðu ekki svarað eða hafði versnað aftur eftir að minnsta kosti eina fyrri ITP meðferð og voru með blóðflagnafjölda <30.000/µl (n=67). Á slembaða tímabili rannsóknarinnar var sjúklingunum slembiraðað í þrjá hópa eftir aldri (2:1) á eltrombópag (n=45) eða lyfleysu (n=22). Aðlaga mátti skammtinn af eltrombópagi samkvæmt blóðflagnafjölda hvers sjúklings.

Í heildina náði marktækt hærra hlutfall sjúklinga á eltrombópagi (62%) samanborið við sjúklinga á lyfleysu (32%) aðalendapunkti (líkindahlutfall: 4,3 [95% CI: 1,4; 13,3] p=0,011).

Viðvarandi svörun kom fram hjá 50% þeirra sem svöruðu meðferð í upphafi á 20 af 24 vikum í PETIT 2 rannsókninni og 15 af 24 vikum í PETIT rannsókninni.

Rannsóknir á blóðflagnafæð er tengist langvinnri lifrarbólgu C
Verkun og öryggi eltrombópags við meðferð blóðflagnafæðar hjá sjúklingum með lifrarbólgusýkingar C voru metin í tveimur slembuðum, tvíblindum rannsóknum með samanburði við lyfleysu. Í ENABLE 1 voru peginterferón alfa-2a og ríbavírín notuð við veiruhamlandi meðferð og í ENABLE 2 voru peginterferón alfa-2b og ríbavírín notuð. Sjúklingar fengu ekki veiruhamlandi lyf með beina verkun á veirur. Í báðum rannsóknunum voru skráðir til þátttöku sjúklingar með blóðflögur <75.000/µl og þeim raðað eftir blóðflagnafjölda (<50.000/µl og ≥50.000/µl til <75.000/µl), lifrarbólgu C RNA (<800.000 a.e./ml og ≥800.000 a.e./ml) og arfgerð lifrarbólgu C (arfgerð 2/3 og arfgerð 1/4/6).

Einkenni sjúkdóms í upphafi voru svipuð í báðum rannsóknunum og samræmdust þýði sjúklinga með meðhöndlaða lifrarbólgu C með skorpulifur. Meirihluti sjúklinga var með lifrarbólgu C af arfgerð 1 (64%) og með bandvefsmyndun/skorpulifur. Þrjátíu og eitt prósent sjúklinga hafði áður fengið meðferð við lifrarbólgu C, aðallega pegýltengt interferón og ríbavírín. Miðgildi fyrir fjölda blóðflagna í upphafi var 59.500/µl hjá báðum meðferðarhópum: 0,8% sjúklinga voru með fjölda blóðflagna <20.000/µl, 28% með <50.000/µl og 72% með ≥50.000/µl.

Þessar rannsóknir samanstóðu af tveimur tímabilum - tímabili fyrir veiruhamlandi meðferð og tímabili með veiruhamlandi meðferð. Á tímabilinu fyrir veiruhamlandi meðferð fengu sjúklingar eltrombópagmeðferð sem ekki var blinduð til að fjölga blóðflögunum upp í ≥90.000/µl í ENABLE 1 og ≥100.000/µl í ENABLE 2. Miðgildi tíma að markfjölda blóðflagna ≥90.000/µl (ENABLE 1) eða ≥100.000/µl (ENABLE 2) var 2 vikur.

Aðalendapunktur verkunar í báðum rannsóknum var viðvarandi veirusvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga með ógreinanlegt RNA fyrir lifrarbólgu C 24 vikum eftir lok áætlaðs meðferðartímabils.

Í báðum rannsóknunum á lifrarbólgu C var mun hærra hlutfall sjúklinga sem fengu meðferð með eltrombópagi (n=201, 21%) sem náði viðvarandi veirusvörun samanborið við þá sem fengu lyfleysu (n=65, 13%) (sjá töflu 11). Hækkun hlutfalls sjúklinga sem náði viðvarandi veirusvörun var sambærileg í öllum undirhópunum sem slembiraðað var í (fjöldi blóðflagna í upphafi (<50.000 á móti >50.000), veirumagn í blóði (<800.000 a.e./ml á móti ≥800.000 a.e./ml) og arfgerð (2/3 á móti 1/4/6)).

Tafla 11 Veirusvörun hjá sjúklingum með lifrarbólgu C í ENABLE 1 og ENABLE 2

	Sameinaðar upplýsingar		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[a]**	
Sjúklingar sem náðu markfjölda blóðflagna og hófu veiruhamlandi meðferð[c]	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombópag	**Lyfleysa**	**Eltrombópag**	**Lyfleysa**	**Eltrombópag**	**Lyfleysa**
Heildarfjöldi sjúklinga sem hófu þátttöku í hlutanum með veiruhamlandi meðferð	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
% sjúklinga sem náðu veirusvörun						
Viðvarandi veirusvörun samtals[d]	21	13	23	14	19	13
RNA-arfgerð lifrarbólgu C						
Arfgerð 2/3	35	25	35	24	34	25
Arfgerð 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Albúmínþéttni[f]						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
MELD-stig[f]						
>10	18	10				
≤10	23	17				

a Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2a (180 míkróg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerðir 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ríbavírín (800 til 1.200 mg á dag í 2 aðskildum skömmtum til inntöku)

b Eltrombópag gefið ásamt peginterferóni alfa-2b (1,5 míkróg/kg einu sinni í viku í 48 vikur fyrir arfgerð 1/4/6; 24 vikur fyrir arfgerð 2/3) og ríbavírín (800 til 1.400 mg til inntöku í 2 aðskildum skömmtum)

c Markfjöldi blóðflagna var ≥90.000/µl fyrir ENABLE 1 og ≥100.000/µl fyrir ENABLE 2. Fyrir ENABLE 1 var 682 sjúklingum slembiraðað í veiruhamlandi meðferð; 2 sjúklingar drógu samþykki sitt hins vegar til baka áður en þeir fengu veiruhamlandi meðferð.

d *p* gildi <0,05 fyrir eltrombópag samanborið við lyfleysu
e 64% sjúklinga sem tóku þátt í ENABLE 1 og ENABLE 2 voru af arfgerð 1
f Eftirágreiningar

Aðrar seinni niðurstöður rannsóknanna voru m.a. eftirfarandi: Marktækt færri sjúklingar sem fengu meðferð með eltrombópagi hættu veiruhamlandi meðferð fyrr en ráðgert var samanborið við lyfleysu (45% samanborið við 60%, p=<0,0001). Hærra hlutfall sjúklinga sem fengu eltrombópag þurfti ekki á minnkun skammta veiruhamlandi lyfsins að halda samanborið við lyfleysu (45% samanborið við 27%). Meðferð með eltrombópagi seinkaði og fækkaði tilvikum þar sem minnka þurfti skammta peginterferóns.

Börn
Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á eltrombópagi hjá öllum undirhópum barna við afleiddri blóðflagnafæð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Alvarlegt vanmyndunarblóðleysi
Eltrombópag var rannsakað í opinni rannsókn á einu setri með stökum armi hjá 43 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi með illviðráðanlega blóðflagnafæð eftir a.m.k. eina fyrri ónæmisbælandi meðferð og höfðu blóðflagnafjölda ≤30.000/µl.

Meirihluti sjúklinga 33 (77%) töldust hafa „frumkominn illviðráðanlegan sjúkdóm“ skilgreindur sem hefur ekki sýnt áður fullnægjandi svörun við ónæmisbælandi lyfjum af neinni tegund. Sjúklingarnir 10 sem eftir voru höfðu ófullnægjandi blóðflagnasvörun við fyrri meðferðum. Allir 10 höfðu fengið a.m.k. 2 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum og 50% höfðu fengið a.m.k. 3 fyrri meðferðir með ónæmisbælandi lyfjum. Sjúklingar með sjúkdómsgreiningarnar Fanconi-blóðleysi, sýkingu sem ekki svarar viðeigandi meðferð, PNH-klóna stærð í daufkyrningum ≥50%, fengu ekki að taka þátt í rannsókninni.

Miðgildi blóðflagnafjölda í upphafi var 20.000/µl, hemóglóbín var 8,4 g/dl, heildarfjöldi daufkyrninga var 0,58 x 10^9/l og heildarfjöldi netfrumna var 24,3 x 10^9/l. Áttatíu og sex prósent sjúklinga voru háð gjöf rauðra blóðfrumna og 91% voru háð gjöf blóðflagna. Meirihluti sjúklinga (84%) hafði fengið a.m.k. 2 fyrri ónæmisbælandi meðferðir. Þrír sjúklingar voru með frumuerfðafræðileg frábrigði í upphafi.

Aðalendapunkturinn var svörun í blóðmynd metin eftir 12 vikna meðferð með eltrombópagi. Svörun í blóðmynd var skilgreind þannig að einu eða fleiri af eftirfarandi viðmiðum var náð: 1) blóðflagnafjöldi jókst í 20.000/µl yfir upphafsgildi eða stöðugur fjöldi blóðflagna án blóðflagnagjafar í að lágmarki 8 vikur; 2) aukning á hemóglóbíni um >1,5g/dl eða minnkun í ≥4 einingum af rauðum blóðfrumum í gjöf í 8 samfelldar vikur; 3) heildarfjöldi daufkyrninga jókst um 100% eða aukning í heildarfjölda daufkyrninga >0,5 x 10^9/l.

Tíðni svörunar á blóðmynd var 40% (17/43 sjúklingar; 95% CI 25, 56). Meirihlutinn var einnar tegundar (unilineage) svörun (13/17. 76%) en það komu fram 3 tilvik tveggja tegunda (biliniage) og 1 tilvik þriggja tegunda (trilineage) svörunar í 12. viku. Meðferð með eltrombópagi var hætt eftir 16 vikur ef engin svörun var í blóðmynd eða þörf fyrir blóðgjafir var enn til staðar. Sjúklingar sem svöruðu meðferð héldu áfram í framhaldsstig rannsóknarinnar. Samtals 14 sjúklingar fóru í framhaldsstigið í rannsókninni. Níu þessara sjúklinga náðu fjöl-tegunda svörun, 4 af þeim 9 eru áfram á meðferð og hjá 5 var skammtur eltrombópags minnkaður þar til meðferð var hætt og héldu þeir svörun (miðgildi eftirfylgni: 20,6 mánuðir, á bilinu: 5,7 til 22,5 mánuðir). Hinir 5 sjúklingar hættu meðferð, þrír vegna versnunar við skoðun í mánuði 3 af framhaldsstiginu.

Meðan á meðferð með eltrombópagi stóð urðu 59% (23/39) óháðir gjöf blóðflagna (28 dagar án blóðflagnagjafar) og 27% (10/37) urðu óháðir gjöf rauðra blóðfrumna (56 dagar án gjafar rauðra blóðfrumna). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 27 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án blóðflagnagjafar hjá þeim sem svöruðu meðferð var 287 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem ekki svöruðu meðferð var 29 dagar (miðgildi). Lengsta tímabilið án gjafar rauðra blóðkorna hjá þeim sem svöruðu meðferð var 266 dagar (miðgildi).

Yfir 50% af þeim sem svöruðu meðferð og voru háðir blóðgjöf í upphafi höfðu >80% minni þörf fyrir bæði blóðflagnagjöf og gjöf rauðra blóðfrumna samanborið við í upphafi.

Bráðabirgðaniðurstöður úr stuðningsrannsókn (rannsókn ELT116826) sem er II. stigs, stakarma, opin rannsókn, án slembiröðunar sem stendur enn yfir, hjá sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem hafa ekki svarað meðferð, sýndu samkvæmar niðurstöður. Niðurstöðurnar eru takmarkaðar við 21 af ráðgerðum 60 sjúklingum með svörun í blóðmynd sem tilkynnt var af 52% sjúklinganna á 6. mánuði. Greint var frá fjöl-tegunda svörun hjá 45% sjúklinga.

Börn
Verkun eltrombópags til inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 17 ára með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð/hafði versnað aftur (hópur A; n=14) eða sem ekki höfðu fengið meðferð áður (hópur B; n=37), var metin í opinni rannsókn án samanburðar á stækkun skammta hjá sama sjúklingi (samtals N=51) (rannsókn CETB115E2201) (sjá einnig kafla 4.2). Hópur A samanstóð af 14 sjúklingum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi sem höfðu ekki svarað fyrri meðferð (6 sjúklingar) eða hafði versnað aftur (8 sjúklingar). Sjúklingarnir 14 fengu annan af tveimur meðferðarmöguleikum: 1) eltrombópag ásamt and-thymocyte glóbúlíni úr hrossum (hATG)/cyclosporin A (CsA) eða 2) eltrombópag ásamt CsA. Í hópi B fengu 37 sjúklingar með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi, sem ekki höfðu áður fengið ónæmisbælandi meðferð, meðferð með hATG og CsA til viðbótar við eltrombópag. Meðferðin stóð yfir í 26 vikur með viðbótar 52 vikna eftirfylgnitímabili og langtímaeftirfylgni í allt að þrjú ár.

Upphafsskammtar eltrombópags voru 25 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 1 árs til <6 ára og 50 mg á sólarhring hjá sjúklingum á aldrinum 6 til <18 ára, óháð þjóðerni. Heimilt var að stækka skammta hjá sama sjúklingi á 2 vikna fresti þar til sjúklingurinn hafði annaðhvort náð tilætluðum blóðflagnafjölda eða náð hámarksskammti (150 mg), hvort sem átti sér stað fyrr.

Meginmarkmiðið var að lýsa lyfjahvörfum eltrombópags við stærsta staka skammt við jafnvægi (sjá kafla 5.2). Önnur markmið tengd verkun voru að meta heildarsvörunarhlutfall (ORR) og svörunarhlutfall blóðflagna (PRR) og að meta hvort sjúklingarnir voru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna.

Heildarsvörunarhlutfall var skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að eftirtöldum skilyrðum væri náð: sjúklingar væru óháðir gjöf blóðflagna og rauðra blóðkorna, hemóglóbíngildi aðlöguð að aldri væru eðlileg, blóðflagnafjöldi >100 x 10^9/l og heildarfjöldi daufkyrninga >1,5 x 10^9/l. Hlutasvörun var skilgreind þannig að a.m.k. tveimur eða fleiri af eftirtöldum skilyrðunum væri náð: heildarfjöldi netfrumna >30 x 10^9/l, blóðflagnafjöldi >30 x 10^9/l, heildarfjöldi daufkyrninga >0,5 x 10^9/l yfir upphafsgildi og sjúklingar óháðir blóðflagnagjöf í a.m.k. 28 daga og gjöf rauðra blóðkorna í a.m.k. 56 daga. Svörunarhlutfall blóðflagna var einnig skilgreint sem hlutfall sjúklinga sem náðu annaðhvort fullri svörun eða hlutasvörun. Full svörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda >100 x 10^9/l væri náð. Hlutasvörun var skilgreind þannig að skilyrtum blóðflagnafjölda >30 x 10^9/l væri náð.

Miðgildi aldurs heildarþýðis var 10 ár (á bilinu: 2 til 17 ár), 54,9% sjúklinganna voru karlkyns og 58,8% voru af hvítum kynstofni. Miðgildi líkamsþyngdarstuðuls var 17,9 kg/m^2. Tólf (12) sjúklingar voru <6 ára og 39 sjúklingar voru á aldrinum 6 til <18 ára.

Heildarsvörunarhlutfall var 19,6% í viku 12, 52,9% í viku 26, 45,1% í viku 52 og 45,1% í viku 78 hjá öllum sjúklingum. Heildarsvörunarhlutfall var almennt hærra hjá hópi A en hjá hópi B (t.d. 71,4% samanborið við 45,9% í viku 26). Svörunarhlutfall blóðflagna var 47,1% í viku 12, 56,9% í viku 26, 51,0% í viku 52 og 49,0% í viku 78.

Tuttugu og átta (7 sjúklingar í hópi A og 21 sjúklingur í hópi B) af þeim 42 sjúklingum sem voru háðir gjöf rauðra blóðkorna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf rauðra blóðkorna í að minnsta kosti 56 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar rauðra blóðkorna var 266 dagar hjá 34 sjúklingum (á bilinu: 58 til 1.637), 321 dagur (á bilinu: 185 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 262 dagar (á bilinu: 58 til 1.296 dagar) hjá hópi B. Þrjátíu og þrír (8 sjúklingar í hópi A og 25 sjúklingar í hópi B) af þeim 43 sjúklingum sem voru háðir gjöf blóðflagna við upphaf meðferðar náðu því að vera óháðir gjöf blóðflagna í að minnsta kosti 28 daga meðan á rannsókninni stóð. Miðgildi lengsta tímabils án gjafar blóðflagna var 263 dagar (á bilinu: 34 til 1.637 dagar) hjá 40 sjúklingum, 268 dagar (á bilinu: 36 til 1.637 dagar) hjá hópi A og 250 dagar (á bilinu: 34 til 1.289 dagar) hjá hópi B.

Niðurstöður varðandi öryggi voru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi fyrir eltrombópag (sjá kafla 4.8).

Niðurstöður varðandi verkun voru ekki fullnægjandi til að álykta um verkun eltrombópags hjá börnum með alvarlegt vanmyndunarblóðleysi.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf

Upplýsingum um þéttni-tíma eltrombópags í plasma var safnað hjá 88 sjúklingum með ITP í rannsóknunum TRA100773A og TRA100733B og sameinaðar upplýsingum frá 111 heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Áætluð gildi fyrir $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} fyrir eltrombópag í plasma hjá sjúklingum með ITP eru sýnd (tafla 12).

Tafla 12 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við jafnvægi hjá fullorðnum með ITP

Eltrombópagskammtur, einu sinni á dag	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.klst./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 $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).

Upplýsingum um þéttni-tíma feril fyrir eltrombópag í plasma sem var safnað hjá 590 sjúklingum með lifrarbólgu C, sem skráðir voru til þátttöku í III. stigs rannsóknir TPL103922/ENABLE 1 og TPL108390/ENABLE 2 og sameinaðar upplýsingum frá sjúklingum með lifrarbólgu C, sem skráðir voru til þátttöku í II. stigs rannsókninni TPL102357 og heilbrigðum fullorðnum einstaklingum í hópgreiningu á lyfjahvörfum. Áætluð gildi fyrir C_{max} og $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarbólgu C sem skráðir voru í III. stigs rannsóknirnar eru sýndar fyrir hvern skammt í töflu 13.

Tafla 13 Margfeldismeðaltal (95% CI) fyrir lyfjahvarfabreytur eltrombópags við stöðuga þéttni í plasma hjá sjúklingum með langvinna lifrarbólgu C

Eltrombópagskammtur (einu sinni á dag)	**N**	**$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.klst./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)

AUC (0-τ) og C_{max} byggð á hópmati á lyfjahvarfagildum eftir á (post-hoc), við stærsta skammt fyrir hvern sjúkling.

Frásog og aðgengi
Eltrombópag frásogast og nær hámarksþéttni 2 til 6 klst. eftir inntöku. Gjöf eltrombópags samhliða sýrubindandi lyfjum eða öðrum afurðum sem innihalda fjölgildar katjónir, svo sem mjólkurafurðum og bætiefnum sem innihalda steinefni, dregur verulega úr útsetningu fyrir eltrombópagi (sjá kafla 4.2).
Í rannsókn á afstæðu aðgengi hjá fullorðnum skilaði mixtúran 22% hærra $AUC_{(0-\infty)}$ í plasma en filmuhúðuðu töflurnar. Ekki hefur verið sýnt fram á heildaraðgengi eltrombópags eftir gjöf hjá mönnum. Miðað við útskilnað í þvagi og umbrotsefni skilin út í hægðum, var frásog staks 75 mg skammts af eltrombópaglausn, áætlað a.m.k. 52%.

Dreifing
Eltrombópag er að verulegu leyti bundið próteinum í plasma (>99,9%) hjá mönnum, aðallega albúmíni. Eltrombópag er hvarfefni BCRP, en ekki hvarfefni P-glýkópróteina eða OATP1B1.

Umbrot
Eltrombópag er aðallega umbrotið með klofningi, oxun og tengingu við glúkúrónsýru, glútaþíón eða systein. Í rannsókn með geislamerkingu hjá mönnum svaraði eltrombópag til um 64% af $AUC_{(0-\infty)}$ fyrir geislavirkt kolefni í plasma. Minni háttar umbrotsefni vegna tenginga við glúkúróníð og oxun greindust einnig. Rannsóknir *in vitro* benda til að CYP1A2 og CYP2C8 séu ábyrg fyrir oxunarferlum eltrombópags. Úridíntvífosfóglúkúrónýltransferasi UGT1A1 og UGT1A3 eru ábyrgir fyrir tengingum við glúkúróníð og bakteríur í neðri hluta meltingarvegar gætu borið ábyrgð á klofnunarferlinu.

Brotthvarf
Eltrombópag umbrotnar verulega eftir frásog. Meginferill útskilnaðar eltrombópags er með hægðum (59%), en 31% af skammtinum finnst sem umbrotsefni í þvagi. Óbreytt eltrombópag greinist ekki í þvagi. Óbreytt eltrombópag skilið út í hægðum er um 20% af skammtinum. Helmingunartími brotthvarfs fyrir eltrombópags úr plasma er u.þ.b. 21-32 klst.

Lyfjahvarfamilliverkanir
Samkvæmt rannsókn hjá mönnum með geislamerktu eltrombópagi er samtenging við glúkúróníð lítill hluti umbrota eltrombópags. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu UGT1A1 og UGT1A3 sem ensímin sem bera ábyrgð á samtengingu eltrombópags við glúkúróníð. Eltrombópag var hemill fjölda UGT-ensíma *in vitro*. Ekki er gert ráð fyrir klínískt marktækum milliverkunum lyfja sem fela í sér samtengingu við glúkúróníð vegna takmarkaðs framlags einstakra UGT-ensíma við samtengingu glúkúróníðs við eltrombópag.

Um 21% af eltrombópagskammti gæti gengist undir oxunarumbrot. Rannsóknir á lifrarfrymisögnum úr mönnum greindu CYP1A2 og CYP2C8 sem þau ensím sem bera ábyrgð á oxun eltrombópags.

Eltrombópag hindrar hvorki né örvar CYP-ensímin samkvæmt niðurstöðum *in vitro* og *in vivo* (sjá kafla 4.5).

Rannsóknir *in vitro* sýna að eltrombópag er hemill á OATP1B1-ferjuna og hemill á BCRP-ferjuna og eltrombópag jók útsetningu fyrir rósuvastatíni, sem er hvarfefni OATP1B1 og BCRP, í klínískri rannsókn á milliverkunum (sjá kafla 4.5). Í klínískum rannsóknum með eltrombópagi var mælt með 50% skammtalækkun statína.

Klóbinding verður á milli eltrombópags og fjölgildra katjóna svo sem járns, kalsíums, magnesíums, áls, seleníums og zinks (sjá kafla 4.2 og 4.5).

In vitro rannsóknir sýndu að eltrombópag er ekki hvarfefni fyrir lífræna anjónaflutningsprótein fjölpeptíðið, OATP1B1, en er hemill á þetta flutningsprótein (IC_{50} gildi er 2,7 míkróM [1,2 míkróg/ml]). *In vitro* rannsóknir sýndu einnig að eltrombópag er BCPR (breast cancer resistance protein) hvarfefni og hemill (IC_{50} gildi er 2,7 míkróM [1,2 míkróg/ml]).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi
Lyfjahvörf eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags hjá fullorðnum sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Eftir gjöf staks 50 mg skammts var $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag 32% til 36% lægra hjá sjúklingum með væga til miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi og 60% lægra hjá sjúklingum með mikla skerðingu á nýrnastarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Þéttni óbundins (virks) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld. Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi skulu gæta varúðar við notkun eltrombópags og vera undir nákvæmu eftirliti, t.d. með prófum fyrir kreatíníni í sermi og/eða þvagrannsóknum (sjá kafla 4.2). Ekki hefur verið sýnt fram á verkun og öryggi eltrombópags hjá sjúklingum með bæði miðlungi alvarlega til alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi og skerðingu á lifrarstarfsemi.

Skert lifrarstarfsemi
Lyfjahvörf eltrombópags hafa verið rannsökuð eftir gjöf eltrombópags hjá fullorðnum sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Eftir gjöf staks 50 mg skammts var $AUC_{0-\infty}$ fyrir eltrombópag 41% hærra hjá sjúklingum með væga skerðingu á lifrarstarfsemi og 80% til 93% hærra hjá sjúklingum með miðlungsmikla til mikla skerðingu á lifrarstarfsemi samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Verulegur breytileiki kom fram og talsverð skörun í útsetningu á milli sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi og heilbrigðra sjálfboðaliða. Þéttni óbundins (virks) eltrombópags fyrir þetta mikið próteinbundna lyf var ekki mæld.

Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf eltrombópags eftir endurtekna gjöf voru metin með hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 28 heilbrigðum fullorðnum og 714 sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (673 sjúklingar með lifrarbólgu C og 41 sjúklingur með annan langvinnan lifrarsjúkdóm). Af sjúklingunum 714 voru 642 með væga skerðingu á lifrarstarfsemi, 67 með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi og 2 með alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi. Borið saman við heilbrigða sjálfboðaliða voru sjúklingar með væga skerðingu á lifrarstarsemi með u.þ.b. 111% hærri (95% CI: 45% til 283%) $AUC_{(0-\tau)}$-gildi fyrir eltrombópag í plasma og sjúklingar með miðlungi alvarlega skerðingu á lifrarstarfsemi voru með u.þ.b. 183% hærri (95% CI: 90% til 459%) $AUC_{(0-\tau)}$-gildi fyrir eltrombópag í plasma.

Því skal ekki nota eltrombópag hjá ITP-sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-gildi ≥5) nema áætlaður ávinningur vegi þyngra en þekkt hætta á segamyndun í portæð (sjá kafla 4.2 og 4.4). Hjá

sjúklingum með lifrarbólgu C skal hefja meðferð með eltrombópagi í skammti sem er 25 mg einu sinni á dag (sjá kafla 4.2).

Kynþáttur
Áhrif austur-asísks uppruna á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með greiningu á lyfjahvörfum hjá 111 heilbrigðum fullorðnum (31 austur-asískum) og 88 sjúklingum með ITP (18 austur-asískum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$-gildi fyrir eltrombópag í plasma um 49% hærri hjá ITP-sjúklingum frá Austur-Asíu í samanburði við sjúklinga sem ekki voru frá Austur-Asíu og voru aðallega af hvíta kynþættinum (sjá kafla 4.2).

Áhrif austur-/suðaustur-asísks uppruna á lyfjahvörf eltrombópags voru metin í hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 635 sjúklingum með lifrarbólgu C (145 frá Austur-Asíu og 69 frá Suðaustur-Asíu). Samkvæmt áætluðum gildum úr hópgreiningu á lyfjahvörfum eru $AUC_{(0-\tau)}$ gildi fyrir eltrombópag í plasma um 55% hærri hjá sjúklingum frá Austur-/Suðaustur-Asíu samanborið við sjúklinga af öðrum kynþáttum, sem voru aðallega af hvíta kynþættinum (sjá kafla 4.2).

Kyn
Áhrif kyns á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 111 heilbrigðum einstaklingum (14 konum) og 88 sjúklingum með ITP (57 konum). Samkvæmt áætluðum gildum úr þýðisgreiningu á lyfjahvörfum er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 23% hærra hjá konum með ITP, samanborið við karlsjúklinga, án aðlögunar miðað við líkamsþyngd.

Áhrif kyns á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 635 sjúklingum með lifrarbólgu C (260 konur). Samkvæmt áætluðum gildum fyrir lyfjahvörf er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 41% hærra hjá konum með lifrarbólgu C samanborið við karlkynssjúklinga.

Aldur
Áhrif aldurs á lyfjahvörf eltrombópags voru metin með hópgreiningu á lyfjahvörfum hjá 28 heilbrigðum einstaklingum, 673 sjúklingum með lifrarbólgu C og 41 sjúklingi með annan langvinnan lifrarsjúkdóm á aldrinum 19 til 74 ára. Engar upplýsingar um lyfjahvörf sjúklinga ≥75 ára liggja fyrir. Samkvæmt áætluðum gildum fyrir lyfjahvörf er $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma um 41% hærra hjá öldruðum sjúklingum (≥65 ára) en hjá yngri sjúklingum (sjá kafla 4.2).

Börn (á aldrinum 1 árs til 17 ára)
Lyfjahvörf eltrombópags voru metin hjá 168 börnum með ITP sem fengu skammta einu sinni á dag í tveimur rannsóknum, TRA108062/PETIT og TRA115450/PETIT-2. Úthreinsun eltrombópags úr plasma eftir inntöku (CL/F) jókst með aukinni líkamsþyngd. Samræmi var á áhrifum kynþáttar og kyns á áætlaða CL/F eltrombópags úr plasma hjá börnum og fullorðnum.Gildi $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma voru um það bil 43% hærri hjá börnum af austur-/suðaustur-asískum uppruna með ITP en hjá sjúklingum sem ekki voru af asískum uppruna. Gildi $AUC_{(0-\tau)}$ fyrir eltrombópag í plasma voru um það bil 25% hærri hjá stúlkum með ITP en drengjum.

Lyfjahvarfagildi eltrombópags hjá börnum með ITP eru sýnd í töflu 14.

Tafla 14 Margfeldismeðaltal (95% CI) lyfjahvarfagilda fyrir eltrombópag í plasma við jafnvægi í rannsóknum hjá börnum með ITP (skammtaáætlun 50 mg einu sinni á dag)

Aldur	**Cmax (µg/ml)**	**AUC(0- τ) (µg.klst./ml)**
12 til 17 ára (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	103 (91,1; 116)
6 til 11 ára (n=68)	10,3	153

	(9,42; 11,2)	(137; 170)
1 til 5 ára (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Upplýsingarnar sýndar sem margfeldismeðaltal (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ og C_{max} miðuð við mat á lyfjahvarfagildum þýðis eftir á (post-hoc).

Upplýsingum um lyfjahvörf eltrombópags í plasma sem safnað var við stærsta staka skammt við jafnvægi hjá 38 börnum á fyrstavalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur B) eða annarsvalsmeðferð við alvarlegu vanmyndunarblóðleysi (hópur A) sem skráð voru í rannsókn CETB115E2201 eru sýndar eftir aðlögun að hefðbundnum 50 mg skammti í töflu 15. Heilt yfir var úthreinsun eltrombópags minni og útsetning fyrir eltrombópagi meiri hjá sjúklingum á aldrinum 2 til <6 ára samanborið við sjúklinga á aldrinum 6 til <18 ára.

Tafla 15 Lyfjahvarfagildi fyrir eltrombópag við jafnvægi í CETB115E2201, aðlöguð að 50 mg skammti, við stærsta staka skammt (vika 12 eða síðar) eftir hópi og aldurshópi

Meðferð	**Aldurshópur**	**Tölfræði**	**$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.klst./ml)**	**C_{max} (µg/ml)**
Hópur A (N=11)	2 til <6 ára	n	1	1
		Geo-mean*	272	16,1
		Geo-CV%†		
	6 til <18 ára	n	5	7
		Geo-mean*	306	14,5
		Geo-CV%†	63,8	58,2
Hópur B (N=27)	2 til <6 ára	n	6	8
		Geo-mean*	502	27,1
		Geo-CV%†	65,6	40,6
	6 til <18 ára	n	10	15
		Geo-mean*	275	15,6
		Geo-CV%†	52,6	47,2
Allir sjúklingar (N=38)	2 til <6 ára	n	7	9
		Geo-mean*	460	25,6
		Geo-CV%†	64,9	42,2
	6 til < 18 ára	n	15	22
		Geo-mean*	285	15,2
		Geo-CV%†	54,2	49,5

Hópur A: eltrombópag gefið sem annarsvalsmeðferð, Hópur B: eltrombópag gefið sem fyrstavalsmeðferð,
* Geo-mean: Margfeldismeðaltal
† Geo-CV%: Frávikshlutfall

5.3 Forklínískar upplýsingar

Öryggislyfjafræði og eiturverkanir eftir endurtekna skammta
Eltrombópag örvar ekki blóðflöguframleiðslu hjá músum, rottum eða hundum vegna sérstakrar TPO-viðtakasértækni. Niðurstöður frá þessum dýrum líkja því ekki að fullu eftir hugsanlegum aukaverkunum er tengjast lyfjafræðilegri verkun eltrombópags hjá mönnum, þ.m.t. rannsóknir á eiturverkunum á æxlun og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Meðferðartengt drer kom fram hjá nagdýrum og var skammta- og tímaháð. Við ≥6-falda klíníska útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 3-falda klíníska útsetningu hjá fullorðnum sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC, kom drer fram hjá músum

eftir meðferð í 6 vikur og rottum eftir 28 vikur. Við ≥4 falda klíníska útsetningu hjá sjúklingum með ITP við 75 mg/dag og 2-falda klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC, kom drer fram hjá músum eftir meðferð í 13 vikur og rottum eftir 39 vikur. Við skammta sem ekki þoldust hjá ungum rottum áður en þær voru vandar af spena frá 4. degi til 32. dags (jafngildir um það bil 2 ára barni við lok skammtatímabilsins) kom ógegnsær augasteinn fram (vefjafræðirannsókn ekki gerð) við 9-falda klíníska hámarksútsetningu hjá börnum með ITP við 75 mg/sólarhring, samkvæmt AUC. Drer kom hinsvegar ekki fram hjá ungum rottum sem fengu skammta sem þoldust og voru 5-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP, samkvæmt AUC. Drer hefur ekki komið fram hjá fullorðnum hundum eftir meðferð í 52 vikur (við 2-falda klíníska útsetningu hjá sjúklingum með ITP, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og jafngildi klínískrar útsetningar hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Eiturverkun á nýrnapíplur kom fram í rannsóknum sem stóðu í allt að 14 daga hjá músum og rottum við útsetningu sem var almennt tengd sjúkdómsástandi og dauðsföllum. Eiturverkun á píplur kom einnig fram í 2 ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum, við skammta til inntöku sem voru 25, 75 og 150 mg/kg/dag. Áhrifin voru ekki eins alvarleg við lægri skammta og einkenndust af ýmis konar endurmyndandi breytingum. Útsetningin við lægsta skammtinn var 1,2- eða 0,8-föld klínísk útsetning hjá sjúklingum með ITP, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 0,6-falda klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC. Áhrif á nýru komu ekki fram hjá rottum eftir 28 vikur við útsetningu sem var 4 sinnum hærri, eða hjá hundum eftir 52 vikur við útsetningu sem var 2 sinnum hærri en klínísk útsetning hjá fullorðnum sjúklingum með ITP og 3- og 2-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP við 75 mg/dag og 2 sinnum og jafngild klínískri útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C, miðað við AUC.

Eyðing og/eða drep í lifrarfrumum, oft ásamt hækkun lifrarensíma í sermi, kom fram hjá músum, rottum og hundum við skammta sem tengdust sjúkdómsástandi og dauðsföllum eða þoldust illa. Engin áhrif á lifur komu fram við langvarandi meðhöndlun hjá rottum (28 vikur) við útsetningu sem var allt að 4 sinnum hærri, eða hundum (52 vikur) við útsetningu sem var allt að 2 sinnum hærri en klínísk útsetning hjá fullorðnum sjúklingum með ITP og 3- og 2-föld klínísk útsetning hjá börnum með ITP við 75 mg/dag og 2-falda eða jafngilda útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Við skammta sem þoldust illa hjá rottum og hundum (>10 eða 7 sinnum klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og >4 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC), kom fram fækkun á netfrumum og endurnýjandi blóðmyndandi vefjaauki í beinmerg (aðeins hjá rottum) í skammtímarannsóknum. Engin markverð áhrif komu fram á þyngd rauðra blóðkorna eða fjölda netfrumna eftir meðferð í allt að 28 vikur hjá rottum, 52 vikur hjá hundum og 2 ár hjá músum með hæstu skömmtum sem þoldust, sem voru 2 til 4 sinnum hærri en við klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og ≤2 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC.

Beinauki í mergholi (endosteal hyperostosis) kom fram í 28 vikna rannsókn á eiturverkun hjá rottum við skammt sem þoldist ekki, 60 mg/kg/dag (6 eða 4 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 3 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Engar breytingar á beinum komu fram hjá músum eða rottum eftir útsetningu alla ævi (2 ár), við 4 eða 2 sinnum klíníska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klíníska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag miðað við AUC.

<u>Krabbameinsvaldandi- og stökkbreytandi eiginleikar</u>
Eltrombópag var ekki krabbameinsvaldandi hjá músum við skammta allt að 75 mg/kg/dag eða hjá rottum við skammta allt að 40 mg/kg/dag (útsetningu allt að 4 eða 2 sinnum klínískri útsetningu hjá ITP-

sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 2 sinnum klíniskri útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Eltrombópag hafði hvorki stökkbreytandi né litningasundrandi áhrif í bakteríurannsókn á stökkbreytingum eða í tveimur rannsóknum *in vivo* hjá rottum (örkjarna- og óvenjuleg DNA-nýmyndun, 10 sinnum eða 8 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 7 sinnum klíniska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við C_{max}). Í músaeitilfrumuprófi *in vitro*, var svörun við eltrombópagi örlítið jákvæð (<3-föld aukning í tíðni stökkbreytinga). Þessar niðurstöður *in vitro* og *in vivo* benda ekki til að hætta sé á eiturverkunum á erfðaefni hjá mönnum af völdum eltrombópags.

Eiturverkanir á æxlun

Eltrombópag hafði ekki áhrif á frjósemi hjá kvendýrum, þroska fósturvísis í upphafi meðgöngu eða fósturvísis-/fósturþroska hjá rottum við skammta allt að 20 mg/kg/dag (2 sinnum klíniska útsetningu hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða unglingum (12-17 ára), við 75 mg/dag og jafngildi klínískrar útsetningar hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Engin áhrif komu heldur fram á fósturvísis-/fósturþroska hjá kanínum við skammta allt að 150 mg/kg/dag, hæsta skammtinn sem prófaður var (0,3 til 0,5 sinnum klíniska útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg/dag og sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Við skammt sem hafði eiturverkun á móðurina, 60 mg/kg/dag (6 sinnum klínísk útsetning hjá ITP sjúklingum við 75 mg/dag og 3 sinnum klíniska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC) hjá rottum, tengdist eltrombópagmeðferð hins vegar dauðsföllum hjá fóstrum (aukin tíðni fósturláta fyrir og eftir hreiðrun), minni líkamsþyngd fósturs og minni þyngd legs á meðgöngu í rannsókninni á frjósemi kvendýra og lágri tíðni hálsrifs og minni fósturþyngd í rannsókninni á fósturvísis-/fósturþroska. Eltrombópag skal aðeins notað á meðgöngu ef áætlaður ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu fyrir fóstrið (sjá kafla 4.6). Eltrombópag hafði ekki áhrif á frjósemi karldýra hjá rottum við skammta allt að 40 mg/kg/dag, hæsta skammtinn sem prófaður var (3 sinnum klíniska útsetningu hjá ITP-sjúklingum við 75 mg /dag og 2 sinnum klíniska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Í rannsókninni á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum komu engar aukaverkanir á meðgöngu, fæðingu eða spenagjöf fram hjá F_0-kvenrottum við skammta sem ekki höfðu eiturverkun á móðurina (10 og 20 mg/kg/dag) og engin áhrif á vöxt, þroska, virkni tauga eða æxlunarhæfni afkvæmanna (F_1). Eltrombópag greindist í plasma hjá öllum F_1-afkvæmum allar 22 klst. sem sýni voru tekin eftir gjöf lyfsins hjá F_0-mæðrunum, sem bendir til þess að útsetning rottuunga fyrir eltrombópagi hafi sennilega verið í gegnum spenagjöf.

Ljósnæmi

Rannsóknir *in vitro* með eltrombópagi benda til hugsanlegrar hættu á ljósnæmi; hins vegar var ekkert sem benti til ljósnæmis í húð hjá nagdýrum (10 eða 7 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 5 sinnum klíniska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC) eða ljósnæmis í augum (≥4 sinnum klínísk útsetning hjá ITP-sjúklingum, fullorðnum eða börnum, við 75 mg/dag og 3 sinnum klíniska útsetningu hjá sjúklingum með lifrarbólgu C við 100 mg/dag, miðað við AUC). Auk þess sýndi klínísk rannsókn á lyfjafræðilegri verkun hjá 36 einstaklingum engin merki um aukið ljósnæmi eftir gjöf 75 mg af eltrombópagi. Þetta var mælt með síðbúnum ljósnæmiskvarða (delayed phototoxic index). Engu að síður er ekki hægt að útiloka hugsanlega hættu á ljósnæmi þar sem ekki var hægt að gera sértækar forklínískar rannsóknir.

Rannsóknir hjá ungum dýrum

Ógegnsær augasteinn kom fram við skammta sem ekki þoldust hjá rottum áður en þær voru vandar af spena. Ekkert tilvik ógegnsæs augasteins kom fram við skammta sem þoldust (sjá undirkaflann „Öryggislyfjafræði og eiturverkanir eftir endurtekna skammta“). Niðurstaðan, að teknu tilliti til ystu marka útsetningar samkvæmt AUC, er að ekki er hægt að útiloka hættu á dreri sem tengist eltrombópagi hjá börnum. Hjá ungum rottum er ekkert sem bendir til aukinnar hættu á eiturverkunum við meðferð með eltrombópagi hjá börnum miðað við hjá fullorðnum með ITP.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni
Örkristallaður sellulósi
Mannitól (E421)
Póvídón (K29/32)
Ísómalt (E953)
Kalsíumsílikat
Natríumsterkjuglýkólat
Magnesíumsterat

Töfluhúð
Hýprómellósi
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnoxíð (E172)
Gult járnoxíð (E172)
Tríasetín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eltrombopag WH 25 mg filmuhúðaðar töflur
Álþynnur (oPA/Ál/PVC/Ál) í pappaöskju sem inniheldur 10, 14, 28, 30 eða 84 filmuhúðaðar töflur og stakskammtaþynnur pakkaðar í pappaöskju sem innihalda 10x1, 14x1, 28x1, 30x1 eða 84x1 filmuhúðaðar töflur.
Eltrombopag WH 50 mg filmuhúðaðar töflur
Álþynnur (oPA/Ál/PVC/Ál) í pappaöskju sem inniheldur 10, 14, 28, 30 eða 84 filmuhúðaðar töflur og stakskammtaþynnur pakkaðar í pappaöskju sem innihalda 10x1, 14x1, 28x1, 30x1 eða 84x1 filmuhúðaðar töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Williams & Halls ehf
Reykjavíkurvegi 62
220 Hafnarfjörður
Ísland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/24/161/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. janúar 2025.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

16. júlí 2026.