

Збирен извештај за особините на лекот

Revolade/Револаде

1. Име на лекот

Револаде – 25 mg, филм обложени таблети.

Револаде – 50 mg, филм обложени таблети

2. Квалитативен и квантитативен состав

Секоја филм обложена таблета содржи 25 mg, односно 50 mg eltrombopag.

За целосна листа на ексипиенти види дел 6.1.

3. Фармацевтска форма

Филм обложена таблета.

Револаде – 25 mg се округли, биконвексни, бели, филм обложени таблети, со GS NX3 втиснато на едната страна и „25“, втиснато на другата страна.

Револаде – 50 mg се округли, биконвексни, кафени, филм обложени таблети, со GS UFU втиснато на едната страна и „50“, втиснато на другата страна.

4. Клинички податоци

4.1. Терапевтски индикации

Револаде е наменет за третман на возрасни пациенти со хронична (идиопатска) тромбоцитопенична пурпура (ИТП) кои се спленектомирани и кои се рефрактерни на други третмани (на пр. кортикостероиди, имуноглобулини). Револаде е наменет и како второлиниска терапија кај пациенти кои не се спленектомирани и кај кои постои контраиндикација за хируршка интервенција.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Третманот со eltrombopag треба да се изведува единствено под надзор на стручни лица кои имаат искуство во третирањето на хематолошките заболувања.

Дозниот режим со eltrombopag треба да биде индивидуелен, базиран на бројот на тромбоцити на пациентот. Целта на третманот не треба да биде нормализирање на бројот на тромбоцити туку одржување на бројот на тромбоцити над вредноста за хеморагичен ризик ($> 50,000/\mu\text{l}$).

Кај повеќето пациенти, за мерливи покачувања на бројот на тромбоцити е потребно 1-2 недели (види дел 5.1).

Возрасни

Препорачаната почетна доза на eltrombopag е 50 mg, еднаш на ден. За пациенти со источно-азиско потекло, eltrombopag треба да се даде со редуцирана доза од 25 mg, еднаш на ден (види дел 5.2).

Следење и прилагодување на дозата

По иницијалното дозирање на eltrombopag, треба да се прилагоди дозата за да се постигне и одржи бројот на тромбоцити $\geq 50,000/\mu\text{l}$ како неопходен за намалување на ризикот од крварење. Не треба да се преминине дозата од 75 mg на ден.

Потребно е редовно следење на хематолошките и хепаталните тестови за време на третманот со eltrombopag и дозниот режим со eltrombopag треба да се модифицира базирано на бројот на тромбоцити како што е наведено во табела 1. За време на третман со eltrombopag потребна е неделна проценка на вкупниот број на крвни елементи (complete blood counts - CBCs), вклучително и бројот на тромбоцити и периферната крвна размаска се до постигнување на стабилен број на тромбоцити ($\geq 50,000/\mu\text{l}$ во период од најмалку 4 недели). Потоа е потребно месечно следење на CBCs, вклучително и бројот на тромбоцити и периферната крвна размаска.

Треба да се користи најнискиот ефективен дозен режим кој го одржува бројот на тромбоцити, како што е клинички индицирано.

Табела 1, Дозно прилагодување на eltrombopag

број на тромбоцити	дозно прилагодување или одговор
$< 50,000/\mu\text{l}$ најмалку по 2 недели терапија	Покачување на дневна доза со 25 mg до максимум 75 mg/ден.
$\geq 50,000/\mu\text{l}$ до $\leq 150,000/\mu\text{l}$	Користете ја најиската доза на eltrombopag и/или друг ИТП третман за одржување на бројот на тромбоцити на вредност која спречува појава од крварење.
$> 150,000/\mu\text{l}$ до $\leq 250,000/\mu\text{l}$	Намалете ја дневната доза за 25 mg. Почекајте 2 недели за проценка на ефектите од ова и секое понатамошно дозно прилагодување.
$> 250,000/\mu\text{l}$	Престанете со eltrombopag; следете го почесто бројот на тромбоцити – до два пати неделно. Кога бројот на тромбоцити ќе падне на $\leq 100,000/\mu\text{l}$, повторно започнете со терапијата со намалена дневна доза од 25 mg.

Eltrombopag може да се дава заедно со други лекови за ИТП. Прилагодете го дозниот режим на другите лекарства за ИТП, како што е медицински соодветно, за да се избегне наглото зголемување на бројот на тромбоцити за време на терапијата со eltrombopag.

Почекајте најмалку 2 недели за да го забележите ефектот од било кое дозно прилагодување врз бројот на тромбоцити кај пациентот, пред да размислите за ново дозно прилагодување.

Стандардното дозно прилагодување, намалување или покачување, треба да биде 25 mg на ден. Сепак, кај некои пациенти, во некои денови, можеби ќе биде потребна комбинација од различни јачини на филм обложените таблети.

Прекин на терапијата

Третманот со eltromborag треба да се прекине доколку бројот на тромбоцити не се зголеми до вредност доволна за да се избегнат крварења по 4 недели од терапијата со eltromborag со 75 mg/ден.

Пациентите треба периодично клинички да се следат и за продолжување со терапијата треба индивидуално да се одлучи, од страна на докторот кој го третира пациентот. По прекин на терапијата можно е повратно појавување на тромбоцитопенијата (види дел.4.4).

Бубрежна инсуфициенција

Не е потребно дозно прилагодување кај пациенти со ренално оштетување. Пациентите со ренално оштетување треба внимателно да го користат eltromborag со редовно мониторирање, на пр. со тестирање на вредностите на серумски креатинин и/или со редовно изведување на уринарни анализи (види дел 5.2.).

Црнодробна инсуфициенција

Eltromborag не треба да се користи кај пациенти со ИТП и со хепатално нарушување (Child-Pugh вредност ≥ 5) доколку очекуваната корист не го надмине ризикот од појава на тромбоза во порталниот венски систем (види дел 4.4).

Доколку користењето на eltromborag се смета за неопходно кај пациенти со ИТП со хепатално оштетување, почетната доза треба да биде 25 mg еднаш на ден. По започнувањето на терапија со eltromborag кај пациенти со хепатално оштетување потребно е да се почека период од 3 недели пред да се зголеми дозата.

Откриено е дека ризикот од појава на тромбемболични несакани ефекти е зголемен кај пациенти со тромбоцитопенија (број на тромбоцити $< 50,000 \mu l$) кои имаат и хронично хепатално заболување и кои не примале истовремено друга терапија за ИТП, а биле третирани со 75 mg eltromborag, еднаш на ден, во временски период од 2 недели, со цел да бидат припремени за инвазивни процедури (види дел 4.4 и 4.8).

Деца

Ревакаде не се препорачува кај деца и адолесценти под 18 години затоа што нема доволно податоци за безбедност и ефикасност.

Постари пациенти

Постојат лимитирани податоци за користењето на eltromborag кај пациенти на 65 години и повозрасни. Не биле забележани клинички значителни разлики за безбедноста во клиничките студии со eltromborag изведени кај лица кои имале најмалку 65 години и кај помладите лица. Други пријавени клинички искуства не покажале разлики во одговорот кај

повозрасни и кај помлади пациенти, но не е исклучена зголемена сензитивност (пречувствителност) кај некои повозрасни лица.

Пациенти со источно азиско потекло

Треба да се администрираа eltromboraг со редуцирана доза од 25 mg, еднаш на ден, кај пациенти од источно азиско потекло (како што се кинези, јапонци, тајванци или корејци) (види дел 5.2). Бројот на тромбоцити треба редовно да се мониторира и да се следат стандардните критериуми за дозна модификација.

Начин на администрација

Таблетите се администрираат перорално. Eltromboraг треба да се земе најмалку 4 часа пред или по земањето на продукти како што се антациди, прехранбени продукти (или други продукти кои содржат калциум), минерални суплементи кои содржат поливалентни катјони (на пр. железо, калциум, магнезиум, алуминиум, селен и цинк) (види дел 4.5 и 5.2).

4.3. Контраиндикации

Хиперсензибилност на eltromboraг или на било кој од ексипиенсите.

4.4. Мерки на претпазливост и посебни предупредувања:

Дијагнозата на ИТП кај возрасни и постари пациенти треба да се потврди со исклучување на други клинички ентитети при кои се јавува тромбоцитопенија. Треба да се земе во предвид и можноста од изведување на аспират на коскената срцевина и биопсија за време на текот на болеста и третманот, особено кај пациенти над 60 , пациенти со системски симптоми или абнормални знаци.

Ефективноста и безбедноста на eltromboraг се уште не е потврдена за други тромбоцитопенични состојби вклучувајќи теомбоцитопенија индуцирана со хемотерапија и миелодиспластичен синдром (МДС).

Ризик од хепатотоксичност

Администрацијата на eltromboraг може да доведе до абнормална хепатална функција. Во клинички студии со eltromboraг биле забележани покачување на серумската аланин аминотрансфераза (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ) и билирубин (види дел 4.8.).

Овие вредности најчесто биле умерени (степен 1-2), реверзибилни и не биле придружени со клинички значајни симптоми кои би укажувале на нарушена хепатална функција.

За време на 3 плацебо-контролирани студии, 1 пациент во плацебо групата и 1 пациент во eltromboraг групата, искусиле степен 4 абнормалности во хепаталните тестови.

Треба да се испитаат серумските АЛТ, АСТ и билирубин пред да се започне со терапија со eltromboraг, на секои 2 недели за време на фазата на дозно прилагодување и месечно по воспоставување на стабилна доза. При појава на абнормални серумски вредности на хепаталните тестови треба да се прават контролни тестирања секои 3-5 дена. Доколку се потврдат абнормалности, серумските хепатални тестови треба да се следат се до повлекување на овие вредности, стабилизација или враќање на базичните вредности. Eltromboraг треба да се дисконтинуира доколку АЛТ вредностите се покачат ($\geq 3X$ од горните нормални вредности- upper limit of normal [ULN] и се:

- прогресивни, или
- перзистентни во тек од ≥ 4 недели, или

- придружени со покачување на директниот билирубин, или
- придружени со клинички симптоми на хепатално оштетување или доказ за хепатална декомпензација.

Со посебно внимание треба да се администрира eltromboraг кај пациенти со хепатално заболување. Користете помала почетна доза на eltromboraг и внимателно следете кога лекот се дава на пациенти со хепатално оштетување (види дел 4.2).

Тромботични/Тромбемболични компликации

Тромботични/тромбемболични компликации може да се појават кај пациенти со ИТП. Бројот на тромбоцити над нормалните вредности претставуваат теоретски ризик од тромботични/тромбемболични компликации. Во клинички студии со eltromboraг кај ИТП, тромбемболични несакани ефекти биле забележани при низок или нормален број на тромбоцити. Посебно внимание е потребно кога се администрира eltromboraг кај пациенти со веќе познат ризик фактор за појава на тромбемболија вклучително, но не и лимитирано на наследни (на пр. Фактор V Leiden) или стекнати ризик фактори (на пр. АТIII дефициенција, антифосфолипиден синдром), постара возраст, пациенти кои подолго време се имобилизирани, малигнитети, терапија со контрацептиви или хормонска заместителна терапија, операција/траума, гојазност и пушење. Бројот на тромбоцити треба внимателно да се следи и треба да се има во предвид намалување на дозата или прекинување со третманот со eltromboraг доколку бројот на тромбоцити ги надмине таргет вредностите (види дел 4.2).

Односот ризик-корист треба да се земе во предвид кај пациенти со ризик од појава на тромбемболични несакани ефекти од било која етиологија.

Откриено е дека ризикот од тромбемболични несакани ефекти е зголемен кај пациенти со хронично хепатално заболување третирани со 75 mg eltromboraг, еднаш на ден во временски период од 2 недели при припрема за инвазивни процедури. 6 од 143 (4%) возрасни пациенти со хронично хепатално заболување кои примале eltromboraг искусиле тромбемболични несакани ефекти (сите на порталниот венски систем) и 2 од 145 (1%) од лицата во плацебо групата имале тромбемболични несакани ефекти (1 на порталниот венски систем и 1 миокардијален инфаркт). 5 од 6 пациенти третирани со eltromboraг имале тромботична компликација при број на тромбоцити > 200,000 μ l во период од 30 дена од последната доза на eltromboraг.

Eltromboraг не треба да се користи кај пациенти со хепатално нарушување (Child-Pugh вредност $\geq$ 5) доколку очекуваната корист не го надмине ризикот од тромбоза на порталната вена. Кога третманот се смета дека е соодветен треба со посебно внимание да се аплицира eltromboraг кај пациенти со ИТП кои имаат и хепатално нарушување (види дел.4.2 и 4.8).

Крварење по дисконтинуирање на eltromboraг

Тромбоцитопенија се појавува и по прекинување на третманот со eltromboraг. По прекинување на третманот, бројот на тромбоцити се враќа на базичните вредности во тек на 2 недели, кај најголемиот број на пациенти, што го зголемува ризикот од појава на крварење, а кај некои случаи доведува и до крварење. Овој ризик е зголемен доколку третманот со eltromboraг се прекине во присуство на терапија со антикоагуланси или антитромботични лекови. Се препорачува при прекинување на терапијата со eltromboraг, ИТП третманот да се почне според моменталните водичи. Дополнително можеби ќе биде потребно прекинување на антикоагулантната и/или антитромботична терапија, промена на антикоагулацијата или поддршка со тромбоцити. Бројот на тромбоцити треба да се

мониторира неделно во временски период од 4 недели по прекинување на терапијата со eltromboraг.

Ретикулин формација на коскената срцевина и ризик од фиброза на коскена срцевина
Eltromboraг може да го зголеми ризикот од појава или прогресија на ретикулински влакна во коскената срцевина. Важноста на овој податок, како и со други агонисти на тромбопоетин рецептори (ТПО-Р), се уште не е утврдена.

Пред да се започне со третманот со eltromboraг, потребно е да се направи периферна крвна размаска за да се проучат основните степени на клеточните морфолошки абнормалности. По одредувањето на стабилна доза на eltromboraг треба месечно да се следат вкупниот број на крвни елементи (CBC) и диференцијална крвна слика на белата лоза (WBC). Доколку се забележат незрели или диспластични клетки, во периферната крвна размаска треба да се испита присуство на нови или влошени морфолошки абнормалности (на пр. “teardrop” и нуклетидни црвени крвни клетки, незрели бели крвни клетки) или цитопенија/и. Доколку кај пациентот се забележат нови или влошени морфолошки абнормалности или цитопенија, третманот со eltromboraг треба да се прекине и да се направи биопсија на коскена срцевина, вклучително знаци за фиброза.

Малигнитети и прогресија на малигнитетите

ТПО-Р агонистите се фактори на раст кои доведуваат до тромбопоетична прогениторска клеточна експанзија, диференцијација и продукција на тромбоцити. ТПО-Р покажува експресија на површината на клетките од миеолидно потекло. Постои теоретска можност дека ТПО-Р агонистите може да стимулираат прогресија на постоечки хематопоеетски малигнитети како што е МДС.

Катаракта

Во токсиколошки студии со eltromboraг кај глодари била забележана појава на катаракта (види дел 5.3). Клиничкото значење на оваа појава е непознато. Се препорачува редовно следење на пациентите од појава на катаракта.

Недостаток на терапевтски одговор на eltromboraг

Недостаток на одговор или неможност да се одржи бројот на тромбоцити при терапија со eltromboraг во рамки на препорачаниот дозен режим треба да поттикне откривање на причината вклучително и зголемување на ретикулинот на коскената срцевина.

4.5. Интеракции со други лекови или други форми на интеракција

Ефекти на eltromboraг на други лекарства

НМГ CoA редуктаза инхибитори

In vitro студии покажуваат дека eltromboraг не е супстрат за органски анион транспортен полипептид, OAT1B1, туку е инхибитор на овој транспортер. *In vitro* студиите исто така покажале дека eltromboraг е “breast cancer resistant protein” (BCRP) супстрат и инхибитор. Администрирање на eltromboraг 75mg еднаш на ден во временски период од 5 дена со единечна доза од 10mg на OATP1B1 и BCRP супстрат росувастатин кај 39 здрави возрасни лица ги зголемило плазма росувастатин C_{max} 103% (90% CI: 82%, 126%) и AUC_{0-∞} 55% (90% CI: 42%, 69%). Се очекуваат интеракции и со други НМГ-CoA редуктаза инхибитори, вклучително правастатин, симвастатин и ловастатин, сепак, не се очекуваат клинички значајни интеракции помеѓу eltromboraг и аторвастатин или флувастатин. Кога

се дава истовремено со eltrombopag треба да се земе во предвид давање на намалена доза на статини и внимателно да се следат несаканите ефекти кои ги предизвикуваат статините.

ОАТР1В1 и BCRP супстрати

Треба со внимание да се администрираат истовремено eltrombopag и ОАТР1В1 (на.пр. метотрексат) и BCRP (на пр. топотекан и метотрексат) супстрати.

Цитохром Р450 супстрати

Студиите во кои се користат хумани хепатални микрозоми, eltrombopag (до 100 μ M) не покажал in vitro инхибиција на CYP450 ензимите 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, и 4A9/11 и бил инхибитор на CYP2C8 and CYP2C9 мерени при користење на паклитаксел и диклофенак како пробни супстрати. Администрација на eltrombopag 75 mg, еднаш на ден во временски период од 7 дена кај 24 здрави машки лица не го инхибирал ниту индуцирал метаболизмот на пробните супстрати за 1A2 (кафеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен), или 3A4 (мидазолам) кај луѓето. Не се очекуваат клинички значајни интеракции кога eltrombopag се дава истовремено со CYP450 супстрати.

Влијанието на други лекарства врз eltrombopag

Поливалентни катјони (хелација)

Eltrombopag хелатира со поливалентни катјони како што е железо, магнезиум, алуминиум, селен и цинк. Администрација на единечна доза на eltrombopag 75 mg со поливалентен антацид кој содржи катјон (1524 mg алуминиум хидроксид и 1425 mg магнезиум карбонат) ги намалува плазматските вредности на eltrombopag AUC_{0-∞} 70% (90% CI: 64%, 76%) и C_{max} на 70% (90% CI: 62%, 76%). Антациди, прехранбени продукти и други продукти кои содржат поливалентни катјони, како што се минерални суплементи, треба да се даваат на растојание од 4 часа од дозата на eltrombopag за да се избегнат значителни намалувања на апсорпцијата заради процесот на хелација (види дел 4.2).

Влијанието на храната на eltrombopag

Администрација на единечна доза од 50 mg на eltrombopag со стандарден висококалоричен доручек со многу маснотии кој вклучува прехранбени артикли кои ја намалуваат плазматската концентрација на eltrombopag AUC на 59% (90% CI: 54%, 64%) и C_{max} на 65% (90% CI: 59%, 70%). Храна со ниски содржини на калциум [<50 mg калциум] вклучително и овошје, тенко парче сланина, говедско и незбогатен (без додаток на калциум, магнезиум, железо) овошен сок, незбогатено соја млеко и незбогатени житарици, не влијаат значително на плазматските концентрации на eltrombopag, независно од содржината на маснотии или калории (види дел 4.2).

Лопинавир/ритонавир

Истовремено користење на eltrombopag со лопинавир/ритонавир (ЛПВ/РТВ) може да предизвика намалување на концентрацијата на eltrombopag. Студија со 40 здрави волонтери покажала дека истовремената администрација на eltrombopag 100 mg со повторувани дози на ЛПВ/РТВ 400/100 mg два пати на ден резултирала со намалување

на плазматските концентрации на eltrombopag AUC на $0-\infty$ 17% (90% CI: 6.6%, 26.6%). Затоа треба со посебно внимание да се користат eltrombopag заедно со ЛПВ/РТВ. Треба внимателно да се следи бројот на тромбоцити за да се овозможи соодветно одредување на дозата на eltrombopag кога терапијата со лопинавир/ритонавир се иницира или дисконтинуира.

Лекарства за третман на ИТП

Лекарства кои се користат за третман на ИТП во комбинација со eltrombopag во клинички студии вклучуваат кортикостероиди, даназол, и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (ИВИГ) и анти Д имуноглобулини. Треба да се следи бројот на тромбоцити кога се комбинира eltrombopag со други лекарства за третман на ИТП, за да се избегне бројот на тромбоцити да не биде во препорачаните граници (види дел 4.2).

4.6. Употреба за време на бременост и лактација

Бременост

Не постојат соодветни податоци за користењето на eltrombopag кај бремени жени. Студии кај животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3). Потенцијалниот ризик кај луѓето е непознат.

Ревакаде не треба да се користи за време на бременост и кај жени кои се во репродуктивен период, а не користат контрацепција.

Доење

Не е познато дали eltrombopag/ неговите метаболити се излучува во хуманото млеко. Студии кај животни покажале дека eltrombopag веројатно се излучува во млекото (види дел 5.3); затоа не може да се исклучи ризикот за доенчето. Треба да се донесе одлука дали да се прекине доењето или да се продолжи/прекине со терапијата со Ревакаде, имајќи ги во предвид користа од доењето за детето и користа од терапијата за мајката.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Не се изведени студии за влијанието врз способноста за возење или ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Базирано на анализи спроведени кај сите пациенти со хронична ИТП кои примале eltrombopag во 3 контролирани и 2 неконтролирани клинички студии, покажале дека севкупната инциденца на несакани ефекти кај лица третирани со eltrombopag била 82% (367/446). Средно време на изложување на eltrombopag било 304 дена и годишното изложување кај пациенти било 377 во оваа студиска популација.

Несакани реакции наведени подолу од страна на MedDRA систем на класификација, и фреквенција се тие кои испитувачот ги сметал дека се поврзани со третманот (N=446). Следнава класификација е искористена според честотата:

Многу чести:	($\geq 1/10$)
Чести:	($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Помалку чести (Невообичаени):	($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)
Ретки:	($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Многу ретки:	($< 1/10,000$)
Непознати:	(не може да се проценат од расположливите податоци)

Инфекции и инфестации

Помалку чести Фарингитис, инфекции на уринарен тракт, инфлуенца, назофарингитис, орален херпес, пневмонија, синуситис, тонзилитис, инфекции на горен респираторен тракт.

Бенигни неоплазми, малигнитети и неспецифицирани (вклучително цисти и полипи)

Помалку чести ректосигмоиден карцином

Пореметувања во крвта и лимфниот систем

Помалку чести анемија, анизоцитоза, еозинофилија, хемолитичка анемија, леукоцитоза, миелоцитоза, тромбоцитопенија, покачен хемоглобин, покачени вкупни неутрофили, намален хемоглобин, присуство на миелоцити, зголемен број на тромбоцити, намален број на клетки од белата крвна лоза.

Пореметувања во имуниот систем

Помалку чести хиперсензитивност

Метаболни и нутритивни пореметувања

Помалку чести анорексија, хипокалемија, намален апетит, зголемен апетит, гихт (болки во коските), хипокалцемија, покачени вредности на урична киселина во крвта.

Психијатриски пореметувања

Чести инсомниа

Помалку чести пореметување на сонот, анксиозност, депресија, апатија, промени во расположението, плачливост.

Пореметувања во нервниот систем

Многу чести главоболка

Чести парестезии

Помалку чести вртоглавица, дисгеузија, хипоестезија, сомнолентност, мигрени, тремор, пореметување во рамнотежата, дисестезија, хемипарези, мигрени со аура, периферна невропатија, периферна сензорна невропатија, пореметување во говорот, токсична невропатија, васкуларна главоболка.

Очни пореметувања

Чести катаракта, суво око
Помалку чести заматен вид, катаракти, астигматизам, кортикална катаракта, конјуктивални хеморагии, болки во очите, зголемено течење на солзи, ретинална хеморагија, ретинална пигментна епителиопатија, намалена острина на вид, визуелни пореметувања, блефаритис и сув кератоконјуктивитис.

Ушни пореметувања и пореметувања во лавиринтот

Помалку чести болки во увото, вртоглавица

Кардијални пореметувања

Помалку чести тахикардија, акутен миокардијален инфаркт, кардиоваскуларни пореметувања, цијанози, палпитации, синус тахикардија, пролонгиран QT на електрокардиограм.

Васкуларни пореметувања

Помалку чести епистакси, пулмонална емболија, пулмонални инфаркти, кашлица, назален дискомфорт, орофарингеални отекувања, орофарингеална болка, синусни пореметувања, синдром на апнеа во сон.

Гастроинтестинални пореметувања

Чести гадење, пролив, констипација, горна абдоминална болка
Помалку чести абдоминална нелагодност, абдоминална дистензија, сувоот во устата, диспепсија, повраќање, абдоминална болка, гингивално крварење, хемороиди, крварење од уста, абдоминална чувствителност, дисколориран фецес, флатуленции, чести движења на цревата, хематемези, нелагодност во устата.

Хепатобилијарни пореметувања

Чести покачена аланин аминотрансфераза*, покачена аспартат аминотрансфераза*, покачени вредности на билирубин во крвта, хипербилирубинемија, абнормална хепатална функција

Помалку чести холестази, хепатални лезии, хепатитис

*Покачувањето на аланин аминотрансфераза и аспартат аминотрансфераза може да настане истовремено, иако со помала фреквенција.

Пореметување во кожа и поткожно ткиво

Чести раш, пруритус, алопеција
Помалку чести ехимози, хиперхидрози, генерализиран пруритус, уртикарија, дерматози, петехии, диафорезис, еритема, меланозис, нокно потење, пореметување во пигментацијата, дисколорација на кожата, ексфолиација на кожата, отоци на лицето.

Пореметувања во мускулно и сврзно ткиво

Чести артралгија, мијалгија, мускулни спазми, болки во коските
Помалку чести мускулна слабост, болки во екстремитетите, чувство на тежина

Ренални и уринарни пореметувања

Помалку чести ренално оштетување, леукоцитурија, лупус нефритис, ноктурија, протеинурија, покачена уреа во крвта, покачен креатинин во крвта, покачен однос на протеини/креатинини во урината.

Општи пореметувања и состојби на местото на администрација

Чести слабост, периферни едеми

Помалку чести градна болка, чувство на топлина, болки, крварења на местата каде се врши пункција на крвниот сад, астенија, треперења, не јасно прецизирани пореметувања, инфламација на рани, заболувања слични на инфлуенца, општа слабост, мукозна инфламација, не-кардијална градна болка, пирексија, чувство на страно тело.

Испитувања

Помалку чести покачени албумини во крвта, покачена алкална фосфатаза во крвта, покачен вкупен протеин, покачување на тежината, намален албумин во крвта, покачена pH на урината.

Повреди, труења и процедурални компликации

Помалку чести контузии, сончаница

Тромбемболични несакани ефекти (ТЕЕ)

Во 3 контролирани и 2 неконтролирани клинички студии, кај возрасни лица со ИТП кои примале eltromboraг (n=446), 17 од 19 лица искусиле тотален ТЕЕ, што вклучувало (по опаѓачки редослед на појавување) длабока венска тромбоза (n=6), пулмонална емболија (n=6), акутен миокардијален инфаркт (n=2), емболија (n=1) (види дел 4.4).

Во плацебо контролирана студија (n=288, "safety population"-безбедносна популација), по 2 недели третман како припрема за инвазивна процедура, 6 од 143 (4%) возрасни пациенти со хронично хепатално заболување кои примале eltromboraг искусиле 7 ТЕЕ од порталниот венски систем и 2 од 145 (1%) од лицата во плацебо групата искусиле 3 ТЕЕ. 5 од 6 пациенти третирани со eltromboraг искусиле ТЕЕ при број на тромбоцити >200,000/ μ l.

Не биле идентифицирани специфични ризик фактори кај тие лица кои искусиле ТЕЕ со број на тромбоцити $\geq 200,000/\mu$ l (види дел 4.4).

Тромбоцитопенија настаната по прекин на терапијата

Во 3 контролирани клинички студии, транзиторно намалување на бројот на тромбоцити на вредности пониски од базичните биле забележани по дисконтинуирање на терапијата кај

8% и 8% од групата која била третирана со eltromboraг и плацебо групата, соодветно (види дел 4.4).

Покачување на ретикулинот во коскената срцевина

Во тек на програмата, немало лица со доказ на абнормалности во коскената срцевина или клинички наоди кои би иницирале дисфункција на коскената срцевина. Кај еден пациент, бил прекинат третманот со eltromboraг заради зголемување на ретикулин во коскената срцевина (види дел.4.4).

4.9 Предозирање

Во случај на предозирање, бројот на тромбоцити може да се покачи повеќе експесивно и да доведе до појава на тромботични/тромбемболични компликации. При предозирање треба перорално да се администрира препарат кој содржи метален катјон, како што се калциумски, алуминиумски или магнезиумски препарати за да се формира хелат со eltromboraг и на тој начин да се лимитира апсорпцијата. Внимателно да се следи бројот на тромбоцити. Повторно да се започне со третманот со eltromboraг во согласност со препораките за дозирање и администрација (види дел 4.2).

Во ИТП клиничките студии постои еден извештај за предозирање каде лицето внело перорално 5000 mg на eltromboraг. Пријавените несакани ефекти вклучувале умерен раш, транзиторна брадикардија, покачување на АЛТ и АСТ и замор. Хепаталните ензими мерени помеѓу деновите 2 и 18 по внесувањето на eltromboraг постигнале пик за 1.6 пати од горните нормални вредности (ULN) за АСТ, 3.9-пати (ULN) за АЛТ и 2.4 пати (ULN) за вкупниот билирубин. Бројот на тромбоцити бил 672,000/ μ l на 18 ден по внесувањето и максималниот број на тромбоцити достигнал до 929,000/ μ l. Сите несакани ефекти биле решени без секвели по третманот.

Хемодијализата не се очекува да биде ефективна метода за зголемување на елиминацијата на eltromboraг, бидејќи eltromboraг не се екскретира значително преку бубрезите и високо се врзува за плазма протеините.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Антихеморагичен агент,
АТС код : B02BX05

Механизам на делување

ТПО е главен цитокин вклучен во регулацијата на мегакариопоезата и продукцијата на тромбоцити и претставува ендеген лиганд за ТПО-Р. Eltromboraг делува во трансмембранозниот простор на хуманиот ТПО-Р и поттикнува сигнализација на каскадни реакции слични но не и идентични на ендегениот тромбопоетин (ТПО), вклучувајќи пролиферација и диференцијација на мегакариоцити од прогенитор клетките на коскената срцевина.

Клинички студии

Две во фаза III, рандомизирани, двојно-слепи, плацебо контролирани студии RAISE (TRA102537) и TRA100773B и две "open label"(отворени) студии REPEAT (TRA 108057) и EXTEND (TRA105325) ја евалуирале безбедноста и ефикасноста на eltrombopag кај возрасни пациенти кои претходно биле третирани за хроничната ИТП. Вкупно eltrombopag бил администриран кај 277 ИТП пациенти во временски период од најмалку 6 месеци и 202 пациенти во временски период од најмалку 1 година.

Двојно-слепи плацебо контролирани студии

RAISE: 197 ИТП пациенти биле рандомизирани во однос 2:1, eltrombopag (n=135) наспроти плацебо (n=62). Рандомизацијата била направена спрема статусот за спленектомија, користењето на ИТП лекови на почетокот и бројот на тромбоцити на почетокот. Дозата на eltrombopag била прилагодувана за време на временскиот период од 6 месеци базирано на индивидуалниот број на тромбоцити. Кај сите лица било започнато со eltrombopag од 50 mg. Од 29 ден до крајот на третманот 15 до 28% од пациентите третирани со eltrombopag примале терапија на одржување ≤ 25 mg, а 29 до 53% примале 75mg.

Дополнително, пациентите можеле постепено да ја намалуваат истовремената терапија за ИТП и примале олеснувачка терапија која била наведена според локалните стандарди за неа. Повеќе од половина од пациентите од секоја група примале ≥ 3 прет ходни ИТП терапии и кај 36% била извршена претходно спленектомија.

Средниот број на тромбоцити на почетокот бил 16,000/ μ l во двете третирани групи и во eltrombopag групата бил одржан над 50,000/ μ l кај сите пациенти на терапија, почнувајќи од ден 15; во спротивно, средниот број на тромбоцити во плацебо групата останал $< 30,000/\mu$ l за време на студијата.

Број на тромбоцити помеѓу 50,000-400,000/ μ l во отсуство на олеснувачка терапија бил постигнат кај значително повеќе пациенти во eltrombopag групата при третман во временски период од 6 месеци, $p < 0.001$. 54% од пациентите третирани со eltrombopag и 13% од пациентите третирани со плацебо ја постигнале оваа вредност по 6 недели од терапијата. Сличен број на тромбоцити бил одржан за време на студијата, со терапевтски одговор 52% и 16% на крајот на 6 месечниот период од третманот кај пациентите.

Табела 2: секундарни резултати на ефикасност од RAISE

	eltrombopag N = 135	плацебо N = 62
Клучни секундарни крајни точки		
Вкупен број на недели со број на тромбоцити $\geq 50,000$ -400,000/ μ l, среден(SD)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Пациенти со ≥ 75 % од проценките во планирани вредности (50,000 до 400,000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
P-вредност ^a	< 0.001	
Пациенти со крварење (C3O степен 1-4) било кога за време од 6 месеци, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-вредност ^a	0.012	
Пациенти со крварење (C3O степен 2-4) било кога за	44 (33)	32 (53)

време од 6 месеци, n (%) <i>P</i> -вредност ^a	0.002	
Потреба од олеснувачка терапија, n (%) <i>P</i> -вредност ^a	24 (18)	25 (40)
	0.001	
Пациенти кои примаат ИТП терапија на почетокот (n)	63	31
Пациенти кои се обиделе за да намалат или прекинат почетната терапија, n (%) ^b <i>P</i> вредност ^a	37 (59)	10 (32)
	0.016	

a Логистички модел за регресија прилагоден за рандомизација на стратифицираните варијабли.

b 21 од 63 (33 %) од пациентите кои биле третирани со eltromborag и кои примале ИТП терапија на почетокот трајно прекинале со сите терапии кои ги примале на почетокот за ИТП.

На почетокот, повеќе од 70% од пациентите со ИТП во секоја терапевтска група пријавиле било какво крварење (СЗО од степен 1-4) и повеќе од 20% пријавиле клинички значително крварење (СЗО степен 2-4), соодветно. Соодносот на пациенти кои биле третирани со eltromborag со било какво крварење (степен 1-4) и клинички значително крварење (степен 2-4) бил намален од почетокот за приближно 50% од ден 15 до крајот на третманот за време на 6 месечен период на третман.

TRA 100773B: Ефикасноста на примарната крајна точка била соодносот на тие кои одговориле на терапијата, дефинирано како ИТП пациенти кои имале зголемување на бројот на тромбоцити на $\geq 50,000/\mu\text{l}$ на ден 43 од почетна вредност $<30,000/\mu\text{l}$; пациенти кои прерано биле исклучени заради $>200,000/\mu\text{l}$ биле сметани како пациенти кои одговараат на терапијата, тие кои ја прекинале терапијата од било која друга причина се сметало дека не одговориле на терапијата независно од бројот на тромбоцити. Вкупно 114 пациенти кои претходно биле третирани за хроничен ИТП биле рандомизирани во однос 2:1 eltromborag (n=76) наспроти плацебо (n=38).

Табела 3; Резултати на ефикасност од TRA100773B

	eltrombopag N = 74	плацебо N = 38
Клучни примарни крајни точки		
Погодна за анализи за ефикасност, n	73	37
Пациени со број на тромбоцити ≥ 50,000/μl по 42 дена од дозирањето (споредено со базичниот број на тромбоцити < 30,000/μl), n (%)	43 (59)	6 (16)
	< 0.001	
P вредност ^a		
Клучни секундарни крајни точки		
Пациенти со проценки за крварење на ден 43, n	51	30
Крварење (C3O степен 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
	0.029	
P вредност ^a		

a – Логистички модел за регресија прилагоден за рандомизација на стратифицираните варијабли

Во двете студии RAISE и TRA100773B одговорот на eltrombopag наспроти плацебо бил сличен независно од лекот користен за ИТП, статусот за спленектомија и почетниот број на тромбоцити ($\leq 15,000/\mu\text{l}$, $>15,000/\mu\text{l}$) при рандомизација.

Во двете студии RAISE и TRA100773B во подгрупата на пациенти со број на тромбоцити $\leq 15,000/\mu\text{l}$, средниот број на тромбоците не достигнал таргетиран број ($>50,000/\mu\text{l}$) иако во двете студии 43% од пациентите третирани со eltrombopag дале одговор по 6 недели од третманот. Дополнително во RAISE студијата, 42% од пациентите со базична вредност на тромбоцити $\leq 15,000/\mu\text{l}$, третирани со eltrombopag дале одговор на крајот на 6 месечниот период на третман. 42%-60% од пациентите третирани со eltrombopag во RAISE студијата примале 75mg од ден 29 до крајот на третманот.

Отворена студија со повторување на дозите (3 циклуса по 6 неделни третмани, следено со 4 недели период без третман) покажало дека епизодно користење на повеќекратни циклуса на eltrombopag не придонело за губење на терапевтскиот одговор.

Eltrombopag бил администриран кај 299 пациенти со ИТП во отворена екстензивна студија, 126 пациенти ја завршиле првата година, 48 завршиле 18 месеци и 17 пациенти комплетираше 2 години. На почетокот средната вредност на тромбоцити била $19,500/\mu\text{l}$ пред да се администрира eltrombopag. Средниот број на тромбоцити на 12, 18 и 24 месец бил $68,000/\mu\text{l}$, $75,000/\mu\text{l}$ и $119,000/\mu\text{l}$, соодветно.

Педијатриска популација

Европската Медицинска Агенција ја одложила обврската од поднесување на резултати од студии со Револаде кај едно или повеќе лица од педијатриска популација кај хронична идиопатска тромбоцитопенична пурпура ИТП (види дел 4.2, за информации за педијатриска популација).

5.2. Фармакокинетски карактеристики

Фармакокинетика

Податоци собрани за плазматското време на концентрација на eltromboraг кај 88 лица со ИТП во студиите TRA100773A и TRA100773B биле споредувани со податоци од 111 здрави возрасни лица на кои им се правени фармакокинетски анализи. Плазматските eltromboraг $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} за лица со ИТП се прикажани (табела 4).

Табела 4; Геометриска средина (95% интервали на доверба) на фармакокинетски параметри при состојба на рамнотежа кај возрасни со ИТП.

Доза на eltromboraг, еднаш на ден	N	$AUC_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$	C_{max}^a , $\mu\text{g/ml}$
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 - $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} базирано на фармакокинетските пост-хок проценки.

Апсорпција и биорасположливост

Eltromboraг се апсорбира со пик концентрации за 2-6 часа по перорална администрација. Администрација на eltromboraг истовремено со антациди и други продукти кои содржат поливалентни катјони како што се прехранбени продукти и минерални суплементи значително го намалуваат изложувањето на eltromboraг (види дел 4.2). Апсолутната орална биорасположливост на eltromboraг по администрација кај луѓе не е проценета. Базирано на уринарната екскреција и метаболитите елиминирани во фецесот, пероралната апсорпција на материјал кој потекнува од лекот по администрирање на единечна доза на раствор на 75 mg eltromboraг била проценета дека е најмалку 52%.

Дистрибуција

Eltromboraг високо се врзува со плазматските протеини кај луѓето (>99%), главно со албумините. Eltromboraг е супстрат за BCRP, но не е супстрат за P- гликопротеините или OATP1B1.

Метаболизам

Eltromboraг примарно се метаболизира со разложување, оксидација и конјугација со глукуронска киселина, глутатион или цистеин. Во хумана "radiolabel" студија, eltromboraг би присутен кај 64% од плазматскиот радиокарбон $AUC_{0-\infty}$. Биле забележани минорни метаболити заради процесот на глукуронидација и оксидација. *In vitro* студиите укажуваат дека CYP1A2 и CYP2C8 се одговорни за оксидативниот метаболизам на eltromboraг. Уридин дифорсфоглукуронил трансфераза UGT1A1 и UGT1A3 се одговорни за глукуронидација, а бактериите во долниот гастроинтестинален тракт можеби се одговорни за патиштата на разложување.

Елиминација

Апсорбиран eltromborag екстензивно се метаболизира. Главниот пат на екскреција на eltromborag е преку фецесот (59%), а 31% од дозата била пронајдена како метаболити во урината. Непроменета компонента (eltromborag) не била забележана во урината. Непроменет eltromborag се екскретира во фецесот кај приближно 20% од дозата. Плазматскиот полуживот на елиминација на eltromborag е приближно 21-32 часа.

Фармакокинетски интеракции

Базирано на испитувања кај луѓе со eltromborag кој бил обележан со радиоелементи (radiolabelled), глукуронидацијата играла минорна улога во метаболизмот на eltromborag. Студии со хумани хепатални микrozоми ги идентифицирале UGT1A1 и UGT1A3 како ензими одговорни за глукуронидацијата на eltromborag. Eltromborag бил инхибитор на бројни UGT ензими *in vitro*. Клинички не се забележани значителни интеракции со лекови кои вклучуваат глукуронидација заради намаленото учество на индивидуалните UGT ензими во глукуронидацијата на eltromborag.

Приближно 21% од дозата на eltromborag може да подлежи на оксидативен метаболизам. Студии со хумани хепатални микrozоми ги идентифицираат CYP1A2 и CYP2C8 како ензими одговорни за оксидација на eltromborag. Eltromborag не ги инхибира ниту индуцира CYP ензимите базирано на *in vitro* и *in vivo* податоци (види дел 4.5).

In vitro студии покажуваат дека eltromborag е инхибитор на OATP 1B1 транспортерот и инхибитор на BCRP транспортерот и eltromborag го покачува изложувањето на OATP 1B1 и BCRP супстратот росувастатин во клиничка студија за интеракција на лекови (види дел 4.5). Во клинички студии со eltromborag, била препорачана дозна редукција на статини за 50%.

Eltromborag хелатира со поливалентни катјони како што се железо, калциум, магнезиум, алуминиум, селен и цинк (види дел 4.2 и 4.5).

Администрација на единечна доза од 50 mg на eltromborag со храна која е висококалорична, со многу маснотии ја намалува плазматската концентрација на eltromborag $AUC_{(0-\infty)}$ и C_{max} . Таму каде храната е со ниска концентрација на калциум [<50 mg калциум] нема значително влијание на плазматската концентрација на eltromborag, независно од содржината на калории и маснотии (види дел 4.2 и 4.5).

Посебни популации

Ренална инсуфициенција

Фармакокинетиката на eltromborag била испитувана по администрација на eltromborag кај возрасни лица со ренално оштетување. По администрација на единечна доза 50 mg, $AUC_{(0-\infty)}$ на eltromborag биле 32%-36% понизок кај лица со лесна до умерена ренална инсуфициенција и 60% пониска кај лица со тешко ренално оштетување, во споредба од вредностите кај здрави волонтери. Постои значителна разлика и значително преклопување на изложувањето со ренална инсуфициенција и здрави волонтери. Концентрациите на неврзаниот eltromborag (активниот) не биле мерени кај пациенти со нарушена ренална функција. Пациентите треба да користат eltromborag со внимание и

редовно мониторирање, на пр. со тестирање на серумскиот креатинин и/или анализи на урината (види дел 4.2).

Хепатална инсуфициенција

Фармакокинетиката на eltromborag била испитувана по администрација на eltromborag кај возрасни лица со хепатално нарушување. По администрација на единечна доза од 50 mg, $AUC_{(0-\infty)}$ на eltromborag бил 41% повисок кај лица со лесно хепатално нарушување и 80% до 93% повисок кај лица со умерено до тешко нарушување во споредба со здрави волонтери. Постои значителна разлика и значително преклопување на изложувањето со хепатална инсуфициенција и здрави волонтери. Концентрациите на неврзаниот eltromborag (активниот) не биле мерени. Влијанието на хепаталното нарушување врз фармакокинетиката на eltromborag по повторувана администрација биле евалуирани користејќи фармакокинетски анализи на населението кај 28 здрави возрасни лица и 79 пациенти со хронично хепатално заболување (37 со лесни хепатални нарушувања, 40 со умерено хепатално нарушување и 2 со тешко хепатално нарушување). Базирано на проценки на фармакокинетски анализи на населението, пациентите со хепатално нарушување имале повисок $AUC_{(0-\tau)}$ вредности на eltromborag во споредба со здрави волонтери и $AUC_{(0-\tau)}$ покачен со покачување на Child-Pugh вредноста. Во споредба со здрави волонтери, пациентите со лесно хепатално нарушување имале приближно 87% до 110% повисоки $AUC_{(0-\tau)}$ вредности за плазматскиот eltromborag и пациенти со умерено хепатално нарушување имале приближно 141% до 240% повисоки $AUC_{(0-\tau)}$ вредности на плазматскиот eltromborag. Затоа eltromborag не треба да се користи кај пациенти со ИТП со хепатално нарушување (Child-Pugh вредност ≥ 5) доколку очекуваната корист го надминува ризикот од тромбоза на порталниот венски систем (види дел 4.2 и 4.4.)

Раса

Влијанието на фармакокинетиката на eltromborag кај луѓето од источно азиски ентитет била испитувана во фармакокинетска анализа на населението кај 111 здрави возрасни (31 источно азијци). Базирано на проценките од фармакокинетските анализи источно азиското население (пр. население од Јапан, Кина, Тајван и Кореа) со ИТП имале приближно 87% повисоки $AUC_{(0-\tau)}$ вредности на плазматскиот eltromborag во споредба со население кое не е со источно азиско потекло кои претежно биле од Кавказ без прилагодување на разликите во тежината (види дел 4.2).

Пол

Влијанието на полот врз фармакокинетиката на eltromborag била евалуирана со користењето на фармакокинетски анализи кај население кај 111 здрави лица (14 женски) и 88 пациенти со ИТП (57женски). Базирано на проценките од анализата, женските ИТП пациенти имале приближно 50% повисоки $AUC_{(0-\tau)}$ вредности на плазматскиот eltromborag споредено со машките пациенти, без прилагодување на разликите во телесната тежина.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Eltromborag не ја стимулира продукцијата на тромбоцити кај глувци, стаорци или кучиња заради специфичноста на ТРО рецепторите. Затоа податоци од овие животни не го исполнуваат моделот за можните несакани ефекти поврзани со фармакологијата на eltromborag кај луѓе, вклучително студии за репродуктивност и карциногеност.

Појава на катаракти поврзани со третманот кај стаорци биле дозно - зависни и временски-зависни. При ≥ 6 пати повисока клиничка експозиција од хуманата, базирано на AUC, катаракти биле забележани кај глувци по 6 недели и кај стаорци по 28 недели од дозирањето. При експозиции ≥ 4 пати од хуманите (препорачаните кај луѓе), базирано на AUC, било забележано појава на катаракта кај глувци по 13 недели и кај стаорци по 39 недели од дозирањето. Не било забележано појава на катаракта кај кучиња по 52 недели од дозирањето (2 пати поголема експозиција од хуманата базирано на AUC). Клиничката релевантност на овие податоци е непозната (види дел 4.4).

Ренална тубуларна токсичност била забележана во студии кога биле користени високи дози поврзани со морбидитет и морталитет во временски период од 14 дена кај глувци и стаорци. Тубуларна токсичност исто така била забележана во 2 годишна студија за орална карциногеност кај глувци при дози 25, 75 и 150 mg/kg/ден. Несаканите ефекти биле помалку тешки при пониски дози и се карактеризирале со спектрум на регенеративни промени. Изложување при најниски дози кои биле 1.2 пати од хуманите дози на изложување базирано на AUC. Клиничката релевантност на овие податоци е непозната.

Дегенерација на хепатоцити и/или некроза, често придружена со покачување на серумските вредности на хепаталните ензими, била забележана кај глувци, стаорци и кучиња со дози кои предизвикуваат морбидитет или морталитет или биле слабо толерирани. Не биле забележани хепатални несакани ефекти по хронично дозирање кај стаорци (28 недели) или кучиња (52 недели) при изложувања до 4 или 2 пати, соодветно, на хуманото клиничко изложување, базирано на AUC.

Во краткотрајни студии било забележано дека при дози кои слабо се толерираат кај стаорци и кучиња (>10 пати од максималното хумано клиничко изложување базирано на AUC), бил намален бројот на ретикулоцити и регенеративната еритроидна хиперплазија на коскената срцевина (само кај стаорци). Немало ефекти врз масата на црвени крвни клетки или врз бројот на ретикулоцити по дозирање во временски период од 28 недели кај стаорци, 52 недели кај кучиња и 2 години кај глувци или стаорци при максимални дози на толерантност кои биле 2 до 4 пати над максималните клинички хумани изложувања, базирано на AUC.

Ендоостеална хиперостоза била забележана во 28 неделна студија за токсичност кај стаорци при не-толерантни дози од 60mg/kg/ден (6 пати над максималното хумано клиничко изложување, базирано на AUC). Не биле забележани промени во коските кај глувци или стаорци по изложување во времетраење на еден животен век (2 години) при дози 4 пати од максималното хумано клиничко изложување, базирано на AUC.

Eltromborag не бил карциноген кај глувци при дози до 75mg/kg/ден или кај стаорци при дози до 40mg/kg/ден (изложувања до 4 пати од хуманото клиничко изложување базирано на AUC). Eltromborag не бил мутаген или кластоген во испитување за бактериска мутација или кај 2 *in vivo* испитувања кај стаорци (микронуклеус и "unscheduled" ДНК синтеза, 10 пати од хуманото клиничко изложување, базирано на C_{max}). Во *in vitro* испитувањето на лимфоми кај глувци, eltromborag бил маргинално позитивен (<3 пати зголемување кај мутагените фреквенции). Овие *in vitro* и *in vivo* податоци укажуваат дека eltromborag нема генотоксичен ризик кај луѓето.

Eltromborag не влијае на женската фертилност, раниот ембриолошки развој или ембриофеталниот развој кај стаорци при дози до 20 mg/kg/ден (2 пати од хуманата клиничка експозиција базирано на AUC). Исто така немало влијание на ембриофеталниот развој кај зајаци при дози до 150 mg/kg/ден, највисоката тестирана доза (0.5 пати од хуманата клиничка експозиција, базирано на AUC). Сепак, при токсични дози за мајката од 60mg/kg/ден (6 пати од хуманата клиничка експозиција, базирано на AUC) кај стаорци, третманот со eltromborag бил поврзан со ембриолеталност (покачено губење пред и по имплантација), редуцирана телесна тежина кај фетусот и редуцирана тежина на gravidниот утерус во женски студии за фертилност и ниска инциденца на цервикални ребра и редуцирана тежина на фетусот во ембриофетални студии за развој.

Eltromborag не влијае на машката фертилност кај стаорци при дози до 40mg/kg/ден, највисока тестирана доза (3 пати од хуманата клиничка експозиција базирано на AUC). Во студии за пре и пост натален развој кај стаорци, не биле забележани несакани ефекти врз бременоста, породувањето или лактацијата на F₀ женските стаорци при не-токсични дози за мајката (10 и 20 mg/kg/ден) и немало ефект врз растот, развојот, невролошкото однесување или репродуктивната функција на “offsprings” генерација (F1). Eltromborag бил забележан во плазмата кај сите F1 младенчиња од стаорци во целокупниот период од 22 часа на анализирање по администрација на лекот на F₀ мајките, укажувајќи дека изложувањето со eltromborag кај младенчињата било преку мајчиното млеко.

In vitro студиите со eltromborag укажуваат на потенцијален ризик од фототоксичност; сепак кај стаорци не постојат податоци за фототоксичност на кожата (10 пати од хуманата клиничка експозиција базирано на AUC). Исто така клиничка фармаколошка студија кај 36 лица покажала дека нема податоци за зголемена фотосензитивност по администрација на 75 mg на eltromborag. Тоа било следено со задоцнет фототоксичен индекс. Сепак, потенцијален ризик за фотоалергија не може да се исклучи затоа што не е изведена предклиничка студија.

ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексипиенси

Срцевина на таблетата

Магнезиум стеарат
Манитол (E421)
Микрокристалин целулоза
Повидон (K 30)
Скробен натриум гликолат (тип A)

Обвивка на таблетата

Хипромелоза
Црвен железен оксид (E172)
Жолт железен оксид (E172)
Макрогол 400
Титаниум диоксид (E171)

6.2. Инкомпатибилност

Не е апликативно

6.3. Рок на употреба, рок на употреба по реконституција на лекот или по отворање на оригиналното пакување

4 години

6.4. Начин на чување

Лекот не бара посебни услови за чување на лекот

6.5. Пакување (природа и содржина на пакувањето)

Алуминиумски блистери (PA/Alu/PVC/Alu) во картонска кутија во која се содржат 14 или 28 таблети и мултипли пакувања кои содржат 84 (3 пакувања од 28) филм обложени таблети.

7. Податоци за носителот на решението за промет

GlaxoSmithKline Export Limited London, Велика Британија
Претстваништво Скопје, ул. Огњан Прица бр.1/влез 4/мезанин
Р. Македонија
Tel. +389 2 3298 766

8. Број на решение за ставање во промет

Ревакаде 25 mg филм обложени таблети	15-3138/11 од 01.11.2011
Ревакаде 50 mg филм обложени таблети	15-3139/11 од 01.11.2011

9. Датум на ревизија на текстот

Мај 2011