

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Mining 25 mg comprimate filmate

Mining 50 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Mining 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină, echivalent cu eltrombopag 25 mg.

Mining 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține eltrombopag olamină, echivalent cu eltrombopag 50 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Mining 25 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține isomalt 58 mg.

Mining 50 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține isomalt 117 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Mining 25 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz închis, gravate cu „II” pe una din fețe și cu diametrul de aproximativ 8 mm.

Mining 50 mg comprimate filmate

Comprimate filmate rotunde, biconvexe, de culoare roz, gravate cu „III” pe una din fețe și cu diametrul de aproximativ 10 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Mining este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu trombocitopenie imună primară (TIP) și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Mining este indicat pentru tratamentul pacienților copii și adolescenți cu vârsta de 1 an și peste cu trombocitopenie imună primară (TIP), la care au trecut 6 luni sau mai mult de la diagnosticare, și care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Mining este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu infecție cu virusul hepatic C (VHC) pentru tratamentul trombocitopeniei, în situațiile în care gradul de trombocitopenie este factorul principal care împiedică inițierea sau limitează posibilitatea menținerii unei terapii optime pe bază de interferon (vezi pct. 4.4 și 5.1).

MINING este indicat la pacienții adulți cu anemie aplastică severă dobândită (AAS), care au fost fie refractari la terapia imunosupresoare anterioară, fie tratați anterior în mod excesiv și care nu sunt eligibili pentru transplant de celule stem hematopoietice (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice sau în tratamentul hepatitei cronice C și al complicațiilor acesteia.

Doze

Dozele de eltrombopag trebuie individualizate în funcție de numărul de trombocite ale pacientului. Scopul tratamentului cu eltrombopag nu trebuie să fie de normalizare a numărului de trombocite.

Eltrombopag este disponibil sub formă de pulbere pentru suspensie orală sub alte denumiri comerciale. Pulberea pentru suspensie orală poate determina o expunere mai mare la eltrombopag decât comprimatele (vezi pct. 5.2). Când se trece de la comprimate la pulberea pentru suspensie orală, numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal, timp de 2 săptămâni.

Trombocitopenie imună (primară)

Se recomandă utilizarea celei mai mici doze de eltrombopag pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Ajustările dozei se fac în funcție de răspunsul trombocitar. Eltrombopag nu trebuie utilizat pentru normalizarea numărului de trombocite. În cadrul studiilor clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 până la 2 săptămâni după inițierea tratamentului cu eltrombopag și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni după întreruperea tratamentului.

Adulți și copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 50 mg o dată pe zi. În cazul pacienților originari din Asia de Est/Asia de Sud-Est, eltrombopag trebuie inițiat cu o doză scăzută de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani

Doza inițială recomandată de eltrombopag este de 25 mg o dată pe zi.

Monitorizarea și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului cu eltrombopag, doza trebuie ajustată pentru a obține și a menține un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, necesar pentru a se reduce riscul de hemoragie. Nu trebuie depășită o doză zilnică de 75 mg.

Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat în cursul tratamentului cu eltrombopag și dozele de eltrombopag trebuie modificate în funcție de numărul de trombocite, așa cum este prezentat în Tabelul 1. În cursul tratamentului cu eltrombopag, trebuie evaluată săptămânal hemoleucograma (HLG) completă, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic până la obținerea unui număr de trombocite stabil ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ timp de cel puțin 4 săptămâni). Ulterior, HLG trebuie monitorizată lunar, inclusiv numărul de trombocite și frotiuri din sângele periferic.

Tabelul 1 Ajustarea dozei de eltrombopag la pacienți cu TIP

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/μl după cel puțin 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 25 mg până la maximum 75 mg pe zi.*
≥50 000/μl până la ≤150 000/μl	Se administrează cea mai mică doză de eltrombopag și/sau medicație concomitentă pentru TIP în vederea menținerii numărului de trombocite care previne sau reduce hemoragia.
>150 000/μl până la □250 000/μl	Se reduce doza zilnică cu 25 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei reduceri și ale oricărei ajustări ulterioare a dozei†.
>250 000/μl	Se întrerupe administrarea eltrombopag; se crește frecvența monitorizării trombocitelor la două pe săptămână. Atunci când numărul de trombocite este ≤100 000/μl, se reinițiază tratamentul cu o doză zilnică redusă cu 25 mg.

* La pacienții tratați cu eltrombopag 25 mg o dată la două zile, se crește doza la 25 mg o dată pe zi.

♦ La pacienții tratați cu eltrombopag 25 mg o dată pe zi, se va avea în vedere administrarea unei doze de 12,5 mg o dată pe zi sau, alternativ, a unei doze de 25 mg o dată la două zile.

Eltrombopag poate fi administrat în asociere cu alte medicamente pentru TIP. Doza medicamentelor pentru TIP administrate concomitent trebuie modificată, conform necesităților medicale, pentru a evita creșterile excesive ale numărului de trombocite în timpul tratamentului cu eltrombopag.

Trebuie să se aștepte cel puțin 2 săptămâni pentru a observa efectul oricărei ajustări a dozei asupra răspunsului trombocitar al pacientului, înainte de a lua în considerare o altă ajustare a dozei.

Ajustarea standard a dozei de eltrombopag, fie creștere, fie reducere, este de 25 mg o dată pe zi.

Întreruperea tratamentului

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă numărul de trombocite nu crește până la un nivel suficient pentru a preveni sângerarea importantă clinic după 4 săptămâni de tratament cu o doză de eltrombopag 75 mg o dată pe zi.

Pacienții trebuie evaluați periodic din punct de vedere clinic și continuarea tratamentului trebuie decisă individualizat de către medicul curant. La pacienții non-splenectomiizați, trebuie inclusă o evaluare privind splenectomia. La întreruperea tratamentului, este posibilă reapariția trombocitopeniei (vezi pct. 4.4).

Trombocitopenie asociată hepatitei cronice C (VHC)

Atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu medicamente antivirale se recomandă consultarea rezumatelor caracteristicilor produsului ale medicamentelor respective administrate concomitent pentru detalii complete privind informațiile de siguranță relevante și contraindicații.

În general, în studiile clinice, numărul de trombocite a început să crească în decurs de 1 săptămână de la inițierea terapiei cu eltrombopag. Obiectivul tratamentului cu eltrombopag trebuie să fie obținerea valorilor minime de trombocite necesare pentru inițierea terapiei antivirale, conform recomandărilor din practica clinică. Pe parcursul terapiei antivirale, obiectivul tratamentului trebuie să fie menținerea numărului de trombocite la o valoare care să prevină riscul de hemoragii, în mod normal în jurul valorii de 50 000-75 000/μl. Trebuie să se evite un număr de trombocite >75 000/μl. Trebuie utilizată cea mai mică doză de eltrombopag necesară pentru atingerea valorilor țintă. Ajustarea dozei se va face în funcție de răspunsul trombocitar.

Doza inițială

Terapia cu eltrombopag trebuie inițiată la o doză de 25 mg o dată pe zi. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu VHC din Asia de Est sau Asia de Sud-Est sau la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (vezi pct. 5.2).

Monitorizarea și ajustarea dozei

Doza de eltrombopag se va ajusta în trepte de 25 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge numărul țintă de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale. Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal înainte de inițierea terapiei antivirale. Este posibil ca la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite să scadă, așadar trebuie evitate reducerile imediate ale dozei de eltrombopag (vezi Tabelul 2).

În timpul terapiei antivirale, doza de eltrombopag se va ajusta după caz, pentru a evita scăderea dozei de peginterferon, din cauza scăderii numărului de trombocite care poate supune pacienții unui risc de hemoragii (vezi Tabelul 2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat săptămânal în timpul terapiei antivirale până când se atinge un număr stabil de trombocite, de obicei în jur de 50 000-75 000/ μ l. Ulterior trebuie efectuată lunar hemoleucograma completă, inclusiv numărătoarea trombocitară și trebuie să se obțină frotiul de sânge periferic. Trebuie avute în vedere scăderi ale dozei zilnice în trepte de 25 mg în cazul în care numărul de trombocite depășește valoarea țintă. Se recomandă să se aștepte 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei.

Nu trebuie să se depășească o doză de 100 mg eltrombopag administrată o dată pe zi.

Tabelul 2 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacienți cu VHC în timpul terapiei antivirale

Numărul de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μ l după minimum 2 săptămâni de terapie	Se crește doza zilnică cu 25 mg până la maximum 100 mg/zi.
\geq 50 000/ μ l și \leq 100 000/ μ l	Se utilizează cea mai mică doză de eltrombopag, după caz, pentru a evita scăderea dozei de peginterferon.
>100 000/ μ l și \leq 150 000/ μ l	Se scade doza zilnică cu 25 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scăderi și ale oricăror modificări ulterioare ale dozei*.
>150 000/ μ l	Se oprește tratamentul cu eltrombopag; se crește frecvența monitorizării trombocitelor de două ori, săptămânal. După ce numărul de trombocite este \leq 100 000/ μ l, se reia terapia, cu o scădere a dozei zilnice de 25 mg*.

* în cazul pacienților tratați cu eltrombopag 25 mg o dată pe zi, trebuie avută în vedere reluarea terapiei la o doză de 25 mg o dată la două zile.

◆ la inițierea terapiei antivirale numărul de trombocite poate scădea, așadar trebuie evitate scăderile imediate ale dozei de eltrombopag.

Întreruperea tratamentului

Dacă după 2 săptămâni de terapie cu eltrombopag la doza de 100 mg nu se obține numărul de trombocite necesar pentru inițierea terapiei antivirale, tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt.

Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt la finalizarea terapiei antivirale dacă nu există o altă justificare pentru continuarea acestuia. Tratamentul trebuie de asemenea întrerupt în cazul unor creșteri excesive ale numărului de trombocite sau al unor anomalii importante ale analizelor funcției hepatice.

Anemie aplastică severă

Schema terapeutică de inițiere

Administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză de 50 mg o dată pe zi. Pentru pacienții care provin din Asia de Est/Asia de Sud-Est, administrarea eltrombopag trebuie începută la o doză redusă de 25 mg, o dată pe zi (vezi pct. 5.2). Tratamentul nu trebuie inițiat când pacienții prezintă anomalii citogenetice ale cromozomului 7.

Monitorizarea și ajustarea dozei

Răspunsul hematologic necesită creșterea dozei, în general, până la 150 mg, și poate dura până la 16 săptămâni de la începerea administrării eltrombopag (vezi pct. 5.1). Doza de eltrombopag trebuie ajustată în trepte de 50 mg, la interval de 2 săptămâni, după cum este necesar, pentru a atinge o valoare-țintă a trombocitelor de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. La pacienții tratați cu doza de 25 mg o dată pe zi, aceasta trebuie crescută până la 50 mg zilnic, înainte de creșterea dozei în trepte a câte 50 mg. Nu trebuie depășită o doză de 150 mg zilnic. Tabloul clinic hematologic și analizele hepatice trebuie monitorizate în mod regulat, pe întreaga durată a terapiei cu eltrombopag, și schema terapeutică pentru eltrombopag trebuie modificată în funcție de numărul de trombocite, conform Tabelului 3.

Tabelul 3 Ajustări ale dozei de eltrombopag la pacienții cu anemie aplastică severă

Număr de trombocite	Ajustarea dozei sau răspuns
<50 000/ μl după minimum 2 săptămâni de tratament	Se crește doza zilnică cu 50 mg, până la o doză maximă de 150 mg/zi. La pacienții tratați cu doza de 25 mg o dată pe zi, aceasta trebuie crescută până la 50 mg zilnic, înainte de creșterea dozei în trepte a câte 50 mg
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ și $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$	Se utilizează doza cea mai mică de eltrombopag pentru a se menține numărul de trombocite.
>150 000/ μl la $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Se scade doza zilnică cu 50 mg. Se așteaptă 2 săptămâni pentru a se evalua efectele scăderii dozei și orice eventuale ajustări ale dozei.
>250 000/ μl	Se întrerupe administrarea eltrombopag pentru cel puțin o săptămână. Odată ce numărul de trombocite ajunge la $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, se reîncepe terapia la o doză zilnică, redusă cu 50 mg.

Reducerea dozei la pacienții cu răspuns pe trei linii (leucocite, hematii și trombocite)

La pacienții care obțin un răspuns pe trei linii, inclusiv independența de transfuzii, care durează minimum 8 săptămâni: doza de eltrombopag poate fi redusă cu 50%.

Dacă hemoleucograma rămâne stabilă timp de 8 săptămâni de la reducerea dozei, administrarea eltrombopag trebuie întreruptă și se monitorizează valorile hemoleucogramei. Dacă numărul de trombocite scade la $<30\ 000/\mu\text{l}$, hemoglobina scade la $<9\ \text{g/dl}$ sau numărul absolut al neutrofilelor (NAN) $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, se poate reîncepe administrarea eltrombopag la doza eficientă utilizată anterior.

Întreruperea tratamentului

Dacă, după 16 săptămâni de terapie cu eltrombopag, nu se obține niciun răspuns hematologic, tratamentul trebuie întrerupt. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie să se evalueze dacă continuarea administrării eltrombopag este adecvată (vezi pct. 4.4 și 4.8). În cazul răspunsului cu număr excesiv de trombocite (conform datelor din Tabelul 3) sau al unor anomalii importante ale valorilor analizelor hepatice, întreruperea terapiei cu eltrombopag este, de asemenea, necesară (vezi pct. 4.8).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei în cazul pacienților cu insuficiență renală. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau prin analize de urină (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP și cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5) cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală (vezi pct. 4.4).

Dacă utilizarea de eltrombopag este considerată necesară pentru pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică, doza inițială trebuie să fie de 25 mg o dată pe zi. După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 3 săptămâni înainte de a crește doza.

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cronică și insuficiență hepatică ușoară (scor Child-Pugh ≤ 6). La pacienții cu VHC cronică și anemie aplastică severă și la pacienții cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat la o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2). După inițierea tratamentului cu eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică trebuie respectat un interval de 2 săptămâni înainte de creșterea dozei.

Există un risc crescut de apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică și evenimente tromboembolice (ET), la pacienții cu trombocitopenie cu boală hepatică cronică avansată tratați cu eltrombopag în vederea pregătirii pentru proceduri invazive sau la pacienții cu VHC cărora li se administrează terapie antivirală (vezi pct 4.4 și 4.8).

Vârstnici

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 65 de ani și nu există experiență la pacienții cu TIP cu vârsta de peste 85 de ani. În studiile clinice cu eltrombopag, per global nu au fost observate diferențe semnificative clinic privind siguranța eltrombopag la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani, față de pacienții mai tineri. Din experiența clinică raportată nu au identificat diferențe între răspunsurile pacienților vârstnici și ale celor mai tineri, însă nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii pacienți mai vârstnici (vezi pct. 5.2).

Există date limitate privind utilizarea eltrombopag la pacienții cu VHC și AAS cu vârsta peste 75 de ani. Se recomandă prudență în cazul acestor pacienți (vezi pct. 4.4).

Pacienți originari din Asia de Est/Sud-Est

În cazul pacienților adulți și copii originari din Asia de Est/Sud-Est, inclusiv la cei cu insuficiență hepatică, tratamentul cu eltrombopag trebuie început cu o doză de 25 mg o dată pe zi (vezi pct. 5.2).

Numărul de trombocite al pacientului trebuie să fie monitorizat în continuare și trebuie urmate criteriile standard pentru ajustarea ulterioară a dozei.

Copii și adolescenți

Eltrombopag nu este recomandat la copiii cu TIP, cu vârsta sub un an, din cauza datelor limitate privind siguranța și eficacitatea. Siguranța și eficacitatea eltrombopag nu au fost stabilite la copii și adolescenți (<18 ani) cu trombocitopenie cronică asociată cu VHC sau AAS. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Administrare orală.

Comprimetele trebuie administrate cu cel puțin două ore înainte de sau la patru ore după utilizarea oricăror produse precum antiacidele, produsele lactate (sau alte produse alimentare care conțin calciu) sau suplimentele cu minerale care conțin cationi polivalenti (de exemplu fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc) (vezi pct. 4.5 și 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În cazul tratamentului cu eltrombopag în asociere cu terapie pe bază de interferon la pacienți cu trombocitopenie cu VHC cu boală hepatică cronică avansată, definită prin valori scăzute ale albuminei ≤ 35 g/l sau scor MELD (model pentru boală hepatică în stadiu terminal) ≥ 10 , există un risc crescut de
--

apariție a evenimentelor adverse, inclusiv decompensare hepatică cu potențial letal și evenimente tromboembolice. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul de pacienți care atingeau răspunsul virusologic susținut (RVS), comparativ cu placebo, au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu o valoare inițială a albuminei ≤ 35 g/l), comparativ cu grupul în totalitate. La acești pacienți, tratamentul cu eltrombopag trebuie inițiat doar de medici cu experiență în tratamentul bolii hepatice avansate asociate VHC, și doar atunci când riscul de trombocitopenie sau de amânare a terapiei antivirale justifică intervenția. Dacă tratamentul este considerat a fi indicat din punct de vedere clinic, se recomandă monitorizarea atentă a acestor pacienți.

Asocierea cu agenți antivirali cu acțiune directă

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea în cazul administrării în asociere cu agenți antivirali cu acțiune directă aprobați pentru tratamentul hepatitei cronice cu VHC.

Riscul de hepatotoxicitate

Administrarea eltrombopag poate determina valori anormale ale analizelor funcției hepatice și hepatotoxicitate severă, care poate avea potențial letal (vezi pct. 4.8).

Valorile serice ale alanin aminotransferazei (ALT), aspartat aminotransferazei (AST) și ale bilirubinemiei trebuie determinate înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, la interval de 2 săptămâni în cursul fazei de ajustare a dozei și lunar, după stabilirea unei doze fixe. Eltrombopag inhibă UGT1A1 și OATP1B1, ceea ce poate conduce la hiperbilirubinemie indirectă. Dacă bilirubinemia este crescută, trebuie efectuată o fracționare. Valorile anormale ale analizelor serice hepatice trebuie evaluate prin repetarea acestora la 3-5 zile. Dacă valorile anormale se confirmă, analizele hepatice serice trebuie monitorizate până la remisia, stabilizarea sau revenirea la nivelul inițial al acestora. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă valorile de ALT cresc (≥ 3 ori limita superioară a valorii normale x [LSVN] la pacienți cu funcție hepatică normală sau ≥ 3 x față de valorile inițiale, sau > 5 x LSVN, oricare dintre acestea este mai mică, la pacienți cu creșteri ale valorilor transaminazelor înainte de tratament) și sunt:

- progresive sau
- persistente timp de ≥ 4 săptămâni sau
- însoțite de creștere a bilirubinemiei directe sau
- însoțite de simptome clinice de afecțiune hepatică sau dovezi de decompensare hepatică.

Administrarea eltrombopag la pacienții cu afecțiuni hepatice trebuie să se facă cu precauție. La pacienții cu TIP și anemie aplastică severă (AAS) trebuie utilizată o doză inițială mai mică de eltrombopag. Este necesară o monitorizare atentă în cazul administrării la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2).

Decompensare hepatică (utilizare cu interferon)

Decompensarea hepatică în cazul pacienților cu hepatită cronică C: este necesară monitorizare la pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 la momentul inițial.

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză hepatică pot prezenta risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează terapie cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie la nivelul varicelor esofagiene, peritonită bacteriană spontană) au apărut mai frecvent în brațul de tratament cu eltrombopag (11%) decât în grupul la care s-a administrat placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu un scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. În plus, beneficiile tratamentului în ceea ce privește procentul care a obținut RVS, comparativ cu placebo, au fost modeste la acești pacienți (în special la cei cu valori inițiale de albumină ≤ 35 g/l), comparativ cu grupul per ansamblu. Eltrombopag trebuie administrat la astfel de pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile.

Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de decompensare hepatică. Pentru criteriile de întrerupere a tratamentului consultați informațiile de prescriere ale interferonului respectiv. Tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt dacă terapia antivirală este oprită ca urmare a decompensării hepatice.

Complicații trombotice/tromboembolice

În studiile controlate la pacienții cu trombocitopenie cu VHC cărora li s-a administrat tratament pe bază de interferon (n=1 439), 38 din 955 pacienți (4%) tratați cu eltrombopag și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Complicațiile trombotice/tromboembolice au inclus atât evenimente venoase cât și arteriale. Majoritatea evenimentelor tromboembolice nu au fost grave și s-au remis până la sfârșitul studiului. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag, comparativ cu <1% pentru placebo). Nu a fost observată o relație temporală specifică între începutul tratamentului și evenimentele tromboembolice. Pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau cu scor MELD ≥ 10 , au prezentat un risc de două ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai crescute de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani au avut un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri. Eltrombopag trebuie administrat la acești pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate în comparație cu riscurile. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a observa semnele și simptomele de evenimente tromboembolice.

Riscul evenimentelor tromboembolice este crescut în cazul pacienților cu boli cronice hepatice tratați cu eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 2 săptămâni în vederea pregătirii pentru proceduri invazive. Șase din cei 143 de pacienți adulți (4%) cu boli hepatice cronice tratați cu eltrombopag au prezentat evenimente tromboembolice (toate la nivelul sistemului venos portal) și doi din 145 (1%) de pacienți din grupul cu administrare de placebo au prezentat evenimente tromboembolice (un eveniment tromboembolic la nivelul sistemului portal venos și un infarct de miocard). Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat o complicație trombotică la un număr de trombocite $>200\ 000/\mu\text{l}$ și la 30 de zile de la ultima doză de eltrombopag. Eltrombopag nu este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu boală hepatică cronică ca pregătire pentru proceduri invazive.

În studiile clinice cu eltrombopag la pacienți cu TIP au fost observate evenimente tromboembolice la valori scăzute și normale ale numărului de trombocite. Este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolism incluzând, dar fără a se limita la, factori de risc congenitali (de exemplu Factor V Leiden) sau dobândiți (de exemplu deficit de ATIII, sindrom antifosfolipidic), vârsta înaintată, perioade prelungite de imobilizare, afecțiuni maligne, utilizarea de contraceptive sau terapii de substituție hormonală, intervenții chirurgicale/traumatisme, obezitatea și fumatul. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție și trebuie luată în considerare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu eltrombopag dacă numărul de trombocite depășește valorile țintă (vezi pct. 4.2). Raportul beneficiu/risc trebuie luat în considerare la pacienții cu risc de evenimente tromboembolice de orice etiologie.

Nu a fost identificat niciun caz de evenimente tromboembolice într-un studiu clinic privind anemie aplastică severă (AAS) refractară. Totuși, riscul apariției acestor evenimente nu poate fi exclus la această categorie de pacienți din cauza numărului limitat de pacienți expuși. Date fiind faptul că, la pacienții cu AAS, este indicată cea mai mare doză autorizată (150 mg/zi) și natura reacției, la această categorie de pacienți pot fi anticipate evenimente tromboembolice.

Eltrombopag nu trebuie utilizat la pacienții cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child-Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală. Atunci când tratamentul este considerat adecvat, este necesară prudență în cazul administrării eltrombopag la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Hemoragia după întreruperea eltrombopag

La întreruperea tratamentului cu eltrombopag, este probabil să reapară trombocitopenia. După întreruperea administrării eltrombopag, la majoritatea pacienților numărul de trombocite revine la valorile inițiale în decurs de 2 săptămâni, ceea ce crește riscul de hemoragie și, în unele cazuri, poate duce la hemoragie. Acest risc este crescut dacă tratamentul cu eltrombopag este întrerupt în prezența anticoagulantelor sau a medicamentelor antiplachetare. Se recomandă ca, în cazul întreruperii tratamentului cu eltrombopag, tratamentul TIP să fie reluat conform ghidurilor actuale de tratament. Conduita terapeutică suplimentară

poate include întreruperea tratamentului cu anticoagulante și/sau antiagregante plachetare, antagonizarea activității anticoagulante sau plachetare. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat săptămânal timp de 4 săptămâni după întreruperea tratamentului cu eltrombopag.

În studiile clinice în VHC, a fost raportată o incidență mai mare de hemoragii gastro-intestinale, inclusiv cazurile grave și letale, după întreruperea terapiei cu peginterferon, ribavirină și eltrombopag. După întreruperea tratamentului, pacienții trebuie monitorizați pentru orice semne sau simptome de hemoragie gastro-intestinală.

Formarea de reticulină în măduva osoasă și riscul de fibroză medulară

Eltrombopag poate crește riscul de dezvoltare sau progresie a fibrelor de reticulină în măduva osoasă.

Relevanța acestei observații, ca și în cazul altor agoniști ai receptorului trombopoietinei (R-TPO), nu a fost încă stabilită.

Înainte de inițierea tratamentului cu eltrombopag, trebuie examinat cu atenție frotiul din sângele periferic pentru a stabili statusul inițial al anomaliilor morfologice celulare. După identificarea unei doze fixe de eltrombopag, trebuie efectuată lunar o hemoleucogramă (HLG) completă cu formulă leucocitară. Dacă se observă celule imature sau displazice, frotiurile din sângele periferic trebuie examinate pentru anomalii morfologice noi sau agravate (de exemplu hematii nucleate și în picătură, leucocite imature) sau citopenie (citopenii). Dacă pacientul prezintă anomalii morfologice noi sau agravate ori citopenie (citopenii), tratamentul cu eltrombopag trebuie întrerupt și trebuie luată în considerare o biopsie medulară, inclusiv colorația pentru fibroză.

Progresia sindroamelor mielodisplazice (SMD) existente

Există o posibilitate teoretică că agoniștii R-TPO pot stimula progresia neoplaziilor hematologice existente, cum este SMD. Agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) sunt factori de creștere care duc la multiplicarea celulelor progenitoare trombopoietice, diferențierea și producerea trombocitelor. Receptorul TPO este exprimat predominant pe suprafața celulelor liniei mieloide.

În cadrul studiilor clinice cu agoniștii receptorului trombopoietinei (R-TPO) la pacienții cu SMD, au fost observate cazuri de creșteri tranzitorii ale numărului celulelor blastice și au fost raportate agravări ale cazurilor de SMD cu evoluție către leucemie mieloidă acută (LMA).

Diagnosticul de TIP sau de AAS în cazul adulților și pacienților vârstnici trebuie confirmat prin excluderea altor patologii cărora li se asociază trombocitopenia, în special trebuie exclus diagnosticul de SMD. Se recomandă efectuarea unui aspirat de măduvă osoasă și a unei biopsii pe durata bolii și a tratamentului, mai ales în cazul pacienților cu vârsta peste 60 de ani și în cazul pacienților cu afectare sistemică sau care au semne și simptome neobișnuite, cum sunt creșteri ale numărului celulelor blastice periferice.

Eficacitatea și siguranța eltrombopag nu au fost stabilite în tratamentul trombocitopeniei cauzate de SMD. Mining nu trebuie utilizat, în afara studiilor clinice, pentru trombocitopenia indusă de SMD sau pentru orice altă cauză de trombocitopenie cu excepția indicațiilor aprobate.

Anomalii citogenetice și progresia la SMD/LMA la pacienții cu AAS

Se cunoaște că anomaliile citogenetice apar la pacienții cu AAS. Nu se cunoaște dacă eltrombopag crește riscul apariției anomaliilor citogenetice la pacienții cu AAS. În studiul clinic de fază II privind AAS refractară și eltrombopag, în care s-a administrat o doză inițială de 50 mg/ml (creștere la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi), (ELT112523) incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienți adulți [7/41 (4 dintre aceștia prezentau modificări la nivelul cromozomului 7)]. Timpul median până la o anomalie citogenetică a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag la o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența noilor anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (3 dintre aceștia au prezentat modificări la nivelul cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial.

Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

În studiile clinice cu eltrombopag în AAS, 4% dintre pacienți (5/133) au fost diagnosticați cu SMD. Timpul median până la diagnosticare a fost de 3 luni de la începerea tratamentului cu eltrombopag.

Pentru pacienții cu AAS refractari la terapia imunosupresoare sau cărora li s-a administrat anterior terapie imunosupresoare în exces, se recomandă examinarea măduvei osoase cu teste de citogenetică înaintea inițierii tratamentului cu eltrombopag, la 3 luni de tratament și la alte 6 luni, ulterior. Dacă sunt identificate noi anomalii citogenetice, trebuie evaluat dacă este adecvată continuarea administrării eltrombopag.

Modificări oculare

Cataracta a fost observată în studiile toxicologice cu eltrombopag la rozătoare (vezi pct. 5.3). În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC tratați cu interferon (n=1 439), progresia cataractei/cataractelor preexistentă(e) la momentul inițial sau cataracte nou apărute au fost raportate la 8% din grupul de tratament cu eltrombopag și la 5% din grupul cu administrare de placebo. La pacienții cu VHC tratați cu interferon, ribavirină și eltrombopag au fost raportate hemoragii retiniene, cea mai mare parte de gradul 1 sau 2 (2% din grupul de tratament cu eltrombopag și 2% din grupul cu administrare de placebo. Hemoragiile s-au produs pe suprafața retinei (preretinian) sau sub retină (subretinian) sau la nivelul țesutului retinian. Se recomandă monitorizarea oftalmologică de rutină a pacienților.

Prelungirea intervalului QT/QTc

Un studiu privind intervalul QTc la voluntari sănătoși cărora li s-a administrat o doză de eltrombopag de 150 mg pe zi nu a demonstrat un efect semnificativ clinic asupra repolarizării cardiace. Prelungirea intervalului QTc a fost raportată în studiile clinice la pacienți cu TIP și la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor evenimente de prelungire a QTc.

Dispariția răspunsului la eltrombopag

Dispariția răspunsului sau eșecul menținerii unui răspuns trombocitar prin tratamentul cu eltrombopag administrat în intervalul de doze recomandat trebuie să determine căutarea promptă a unor factori cauzali, inclusiv a creșterii reticulinei medulare.

Copii și adolescenți

Atenționările și precauțiile de mai sus pentru TIP se aplică și la copii și adolescenți.

Interferența cu analizele de laborator

Eltrombopag are o culoare intensă, prin urmare, poate interfera cu unele analize de laborator. Au fost raportate modificări ale culorii plasmei și interferența cu testele pentru bilirubinemie totală și creatininemie la pacienții tratați cu eltrombopag. Dacă rezultatele analizelor de laborator și observațiile clinice nu corespund, pentru determinarea validității rezultatului poate fi utilă reefectuarea testelor, utilizând o altă metodă de analiză.

Excipienți

Isomalt

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat filmat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele eltrombopag asupra altor medicamente

Inhibitorii HMG CoA reductazei

Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 5 zile cu o singură doză de 10 mg rosuvastatină, substrat al OATP1B1 și BCRP, la 39 de adulți sănătoși, a determinat creșterea C_{max} plasmatică a rosuvastatinei cu 103% (interval de încredere [Î] 90%: 82%, 126%) și $ASC_{0-\infty}$ cu 55% (Î 90%: 42%, 69%). Sunt așteptate și interacțiuni cu alți inhibitori de HMG-CoA reductază, inclusiv atorvastatină, fluvastatină, lovastatină, pravastatină și simvastatină. În cazul administrării concomitente cu eltrombopag, trebuie luată în considerare administrarea unei doze reduse de statine și efectuarea unei monitorizări stricte a reacțiilor adverse ale statinei (vezi pct. 5.2).

Substraturi OATP1B1 și BCRP

Administrarea concomitentă a eltrombopag și a substraturilor OATP1B1 (de exemplu, metotrexat) și BCRP (de exemplu, topotecan și metotrexat) trebuie efectuată cu precauție (vezi pct. 5.2).

Substraturi ale citocromului P450

În studii cu microzomi umani hepatici, eltrombopag (până la 100 μ M) nu a produs inhibarea *in vitro* a enzimelor citocromului P450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 și 4A9/11 și a inhibat CYP2C8 și CYP2C9, inhibare evidențiată folosind paclitaxel și diclofenac ca substraturi standard. Administrarea eltrombopag 75 mg o dată pe zi timp de 7 zile la 24 pacienți bărbați sănătoși nu a determinat inhibarea sau inducția metabolizării substraturilor standard pentru 1A2 (cafeină), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) sau 3A4 (midazolam) în cazul oamenilor. Nu sunt preconizate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic când eltrombopag este administrat concomitent cu substraturi ale citocromului CYP450 (vezi pct. 5.2).

Inhibitori de protează VHC

Nu este necesară ajustarea dozelor la administrarea concomitentă a eltrombopag cu telaprevir sau boceprevir. Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, nu a modificat expunerea plasmatică la telaprevir.

Administrarea concomitentă a unei doze unice de eltrombopag 200 mg cu boceprevir 800 mg la interval de 8 ore, nu a modificat $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatică a boceprevir, dar a determinat creșterea C_{max} plasmatică cu 20% și scăderea C_{min} cu 32%. Relevanța clinică a scăderii C_{min} nu a fost stabilită; se recomandă creșterea monitorizării clinice și de laborator pentru supresia VHC.

Efectele altor medicamente asupra eltrombopag

Ciclosporină

A fost observată o scădere a expunerii la eltrombopag la administrarea concomitentă a ciclosporinei 200 mg și 600 mg (un inhibitor BCRP). Administrarea concomitentă a 200 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 25%, respectiv 18%. Administrarea concomitentă a 600 mg de ciclosporină a scăzut C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale eltrombopag cu 39%, respectiv 24%. Ajustarea dozei de eltrombopag este permisă în timpul tratamentului în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi pct. 4.2). Numărul de trombocite trebuie monitorizat cel puțin săptămânal, timp de 2 până la 3 săptămâni, atunci când eltrombopag este administrat concomitent cu ciclosporina. Este posibil să fie necesară creșterea dozei de eltrombopag în funcție de numărul de trombocite.

Cationi polivalenți (chelare)

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc. Administrarea unei singure doze de eltrombopag 75 mg cu un antiacid care conține un cation polivalent (1 524 mg hidroxid de aluminiu și 1 425 mg carbonat de magneziu) a scăzut $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 70% (Î 90%: 64%, 76%) și C_{max} plasmatică cu 70% (Î 90%: 62%, 76%). Eltrombopag trebuie administrat cu minimum două ore înainte de sau cu patru ore după administrarea oricăror produse, cum sunt antiacidele, produsele lactate sau suplimentele minerale care conțin cationi polivalenți pentru a evita reducerea semnificativă a absorbției eltrombopag ca urmare a chelării (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Administrarea concomitentă de eltrombopag cu lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) poate determina o scădere a concentrației plasmatice de eltrombopag. Un studiu la 40 de voluntari sănătoși a arătat că administrarea

concomitentă a unei doze unice de 100 mg eltrombopag cu doze repetate de lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi a condus la scăderea $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag cu 17% (Î 90%: 6,6%, 26,6%). Din această cauză se recomandă precauție în cazul administrării concomitente a eltrombopag cu lopinavir/ritonavir. Numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție în vederea stabilirii corecte a dozei de eltrombopag în momentul inițierii sau întreruperii tratamentului cu lopinavir/ritonavir.

Inhibitori și inductori ai CYP1A2 și CYP2C8

Eltrombopag este metabolizat prin multiple căi, inclusiv CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 și UGT1A3 (vezi pct. 5.2). Este puțin probabil ca medicamentele care inhibă sau induc o singură enzimă să afecteze în mod semnificativ concentrațiile plasmatice ale eltrombopag, în timp ce medicamentele care inhibă sau induc enzime multiple au potențialul de a crește (de exemplu fluvoxamina) sau de a scădea (de exemplu rifampicina) concentrațiile de eltrombopag.

Inhibitori de protează VHC

Rezultatele unui studiu de interacțiune farmacocinetică (FC) medicament-medicament arată că administrarea concomitentă de doze repetate de boceprevir 800 mg la interval de 8 ore sau telaprevir 750 mg la interval de 8 ore, cu o singură doză de eltrombopag 200 mg nu a modificat expunerea plasmatică la eltrombopag într-o măsură semnificativă clinic.

Medicamente pentru tratamentul TIP

În studiile clinice, medicamentele utilizate în tratamentul TIP în asociere cu eltrombopag au fost corticosteroizi, danazol și/sau azatioprină, imunoglobulină administrată intravenos (IGIV) și imunoglobulină anti-D. Numărul trombocitelor trebuie monitorizat atunci când eltrombopag este administrat în asociere cu alte medicamente pentru tratamentul TIP, pentru a evita ca numărul acestora să se situeze în afara limitelor recomandate (vezi pct. 4.2).

Interacțiuni cu alimente

Administrarea eltrombopag sub formă de comprimate sau pulbere pentru suspensie orală cu o masă cu conținut mare de calciu (de exemplu, o masă care a inclus lactate) a redus semnificativ $ASC_{0-\infty}$ și C_{max} ale eltrombopag. În schimb, administrarea eltrombopag cu 2 ore înainte unei mese sau cu 4 ore după o masă cu conținut mare de calciu sau cu alimente cu conținut redus de calciu [<50 mg calciu] nu a modificat expunerea plasmatică a eltrombopag într-o măsură semnificativă din punct de vedere clinic (vezi pct. 4.2).

Administrarea unei doze unice de 50 mg de eltrombopag sub formă de comprimate cu un mic dejun standard, cu conținut caloric și lipidic crescut, care a inclus lactate a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 59% și C_{max} medie cu 65%.

Administrarea unei doze unice de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală cu o masă cu conținut crescut de calciu, conținut moderat de lipide și cu conținut caloric moderat a redus $ASC_{0-\infty}$ medie a eltrombopag cu 75% și C_{max} medie cu 79%. Această scădere a expunerii a fost atenuată când o doză unică de 25 mg de eltrombopag sub formă de pulbere pentru suspensie orală a fost administrată cu 2 ore înainte de o masă cu conținut crescut de calciu ($ASC_{0-\infty}$ medie a scăzut cu 20% și C_{max} medie cu 14%).

Alimentele cu conținut redus de calciu (<50 mg calciu), inclusiv fructe, șuncă slabă și carne de vită macră și suc de fructe fără adaosuri (de calciu, magneziu sau fier), lapte de soia fără adaosuri și cereale fără adaosuri, nu au avut un impact semnificativ asupra expunerii la eltrombopag, indiferent de conținutul de calorii și lipide (vezi pct. 4.2 și 4.5).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea eltrombopag la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

Mining nu este recomandat în timpul sarcinii.

Femei cu potențial fertil/Contracepția la bărbați și femei

Mining nu este recomandat la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă eltrombopag/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Studiile la animale au evidențiat că este probabil ca eltrombopag să fie excretat în lapte (vezi pct. 5.3); de aceea, nu poate fi exclus riscul pentru copilul alăptat la sân. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Mining având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La masculi și femele de șobolan, fertilitatea nu a fost afectată la expuneri comparabile cu cele la om. Cu toate acestea, nu se poate exclude un risc pentru om (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Eltrombopag are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Trebuie avute în vedere statusul clinic al pacientului și profilul de reacții adverse la eltrombopag, inclusiv amețeli și lipsa vigilenței, atunci când se analizează capacitatea pacientului de a îndeplini sarcini care necesită discernământ și abilități cognitive și motorii.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Trombocitopenie imună la pacienți adulți și copii și adolescenți

Siguranța eltrombopag a fost evaluată la pacienți adulți (N=763), utilizând studiile centralizate, dublu-orbe, controlate cu placebo, TRA100773A și B, TRA102537 (RAISE) și TRA113765, în care 403 pacienți au fost expuși la eltrombopag și 179 la placebo, pe lângă datele din studiile deschise finalizate (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) și TRA112940 (vezi pct. 5.1). Pacienții au utilizat medicamentul studiat timp de până la 8 ani (în EXTEND). Cele mai importante reacții adverse grave au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus: greață, diaree, valori serice crescute ale alanin aminotransferazei și dorsalgie.

Siguranța eltrombopag la pacienți copii și adolescenți (cu vârste cuprinse între 1 și 17 ani), cu TIP tratată anterior, a fost demonstrată în două studii (N=171) (vezi pct. 5.1). PETIT2 (TRA115450) a fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu placebo, dublu-orb, cu două părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat eltrombopag (n=63) sau placebo (n=29) timp de până la 13 săptămâni în perioada randomizată a studiului. PETIT (TRA108062) a fost un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, de tip cohort staggered, în trei părți. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 și li s-a administrat eltrombopag (n=44) sau placebo (n=21) timp de până la 7 săptămâni. Profilul reacțiilor adverse a fost comparabil cu cel observat la adulți, cu unele reacții adverse suplimentare marcate cu ♦ în tabelul de mai jos. Cele mai frecvente reacții adverse la pacienții pediatrici cu TIP cronică, cu vârsta de 1 an și peste (≥3% și mai mult decât cei cărora li s-a administrat placebo) au fost infecție a căilor respiratorii superioare, rinofaringită, tuse, febră, durere abdominală, durere orofaringiană, durere dentară și rinoree.

Trombocitopenie cu infecție VHC la pacienții adulți

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 tratați cu eltrombopag) și ENABLE 2 (TPL108390 n=805) au fost studii randomizate, de tip dublu-orb, controlate cu placebo, multicentrice, pentru a evalua eficacitatea și siguranța eltrombopag la pacienții cu trombocitopenie cu infecție VHC, care au fost de altfel eligibili pentru inițierea terapiei antivirale. În studiile privind VHC, populația de siguranță a constat în toți pacienții randomizați care au utilizat medicamentul de studiu în regim dublu-orb, în Partea 2 a ENABLE 1 (tratament

cu eltrombopag n=450, administrare de placebo n=232) și ENABLE 2 (tratament cu eltrombopag n=506, administrare de placebo n=252). Pacienții sunt analizați în funcție de tratamentul administrat (populație totală de siguranță, în regim dublu-orb, eltrombopag n=955 și placebo n=484). Cele mai importante reacții adverse grave identificate au fost hepatotoxicitate și evenimente trombotice/tromboembolice. Reacțiile adverse cele mai frecvente care au apărut la minimum 10% dintre pacienți au inclus cefalee, anemie, apetit alimentar scăzut, tuse, greață, diaree, hiperbilirubinemie, alopecie, prurit, mialgie, febră, fatigabilitate, boală asemănătoare gripei, astenie, frisoane și edeme periferice.

Anemie aplastică severă a pacienți adulți

Siguranța eltrombopag în anemia aplastică severă a fost evaluată într-un studiu deschis, cu braț unic de tratament, (N=43) în care 11 pacienți (26%) au fost tratați timp de >6 luni și 7 pacienți (16%) au fost tratați timp de > 1 an (vezi pct. 5.1). Cele mai frecvente reacții adverse care au apărut la cel puțin 10% din pacienți au inclus cefalee, amețală, tuse, durere orofaringiană, rinoree, greață, diaree, durere abdominală, valori serice crescute ale transaminazelor, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare, oboseală și febră.

Lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse prezentate mai jos utilizând baza de date MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență sunt din studiile la pacienți adulți cu TIP (N=763), studiile la pacienți copii și adolescenți cu TIP (N=171), din studiile la pacienți cu infecție VHC (N=1520), din studiile la pacienți cu AAS (N=43) și din raportări de după punerea pe piață. În cadrul fiecărei clase de aparate, organe și sisteme, reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de frecvență, cu cele mai frecvente reacții enumerate mai întâi. Categoria corespondentă de frecvență pentru fiecare reacție adverse se bazează pe următoarea convenție (CIOMS III): foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Populația de studiu cu TIP

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Foarte frecvente	Rinofaringită*, infecție a căilor respiratorii superioare*
	Frecvente	Faringită, gripă, herpes oral, pneumonie, sinuzită, amigdalită, infecții ale tractului respirator, gingivită
	Mai puțin frecvente	Infecție cutanată
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Cancer rectosigmoidian
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Anemie, eozinofilie, leucocitoză, trombocitopenie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de leucocite
	Mai puțin frecvente	Anizocitoză, anemie hemolitică, mielocitoză, creștere a numărului de neutrofile, prezența mielocitelor în sânge, creștere a numărului de trombocite, creștere a valorilor hemoglobinei
Tulburări ale sistemului imunitar	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipokaliemie, scădere a apetitului alimentar, creșteri ale concentrației serice de acid uric
	Mai puțin frecvente	Anorexie, gută, hipocalcemie
Tulburări psihice	Frecvente	Tulburări de somn, depresie
	Mai puțin frecvente	Apatie, modificări de dispoziție, senzație de plâns iminent
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Parestezii, hipoestezie, somnolență, migrenă

	Mai puțin frecvente	Tremor, tulburări de echilibru, disestezie, hemipareză, migrenă cu aură, neuropatie periferică, neuropatie periferică senzorială, tulburări de vorbire, neuropatie toxică, cefalee vasculară
Tulburări oculare	Frecvente	Sindromul ochiului uscat, vedere neclară, dureri oculare, acuitate vizuală redusă
	Mai puțin frecvente	Opacități lenticulare, astigmatism, cataractă corticală, lăcrimare crescută, hemoragie retiniană, epiteliopatie pigmentară retiniană, acuitate vizuală redusă, valori anormale ale testelor de acuitate vizuală, blefarită, keratoconjunctivită sicca
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Otalgie, vertij
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Tahicardie, infarct miocardic acut, tulburări cardiovasculare, cianoză, tahicardie sinusală, prelungire a intervalului QT
Tulburări vasculare	Frecvente	Tromboză venoasă profundă, hematom, bufeuri
	Mai puțin frecvente	Embolism, tromboflebită superficială, eritem facial
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse*
	Frecvente	Durere orofaringană*, rinoree*
	Mai puțin frecvente	Embolism pulmonar, infarct pulmonar, disconfort nazal, vezicule orofaringiene, afecțiuni ale sinusurilor, sindrom de apnee în somn
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Ulcerație bucală, durere dentară *, vărsături, dureri abdominale *, hemoragie bucală, flatulență * Foarte frecvente la copii cu TIP
	Mai puțin frecvente	Xerostomie, glosodinie, sensibilitate abdominală, materii fecale decolorate, toxiinfecție alimentară, tranzit intestinal accelerat, hematemeză, disconfort oral
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Creșteri ale concentrației serice a alanin aminotransferazei †
	Frecvente	Creșteri ale concentrației serice a aspartat aminotransferazei †, hiperbilirubinemie, tulburări ale funcției hepatice
	Mai puțin frecvente	Colestază, afecțiuni hepatice, hepatită, afectare hepatică indusă de medicament
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, alopecie, hiperhidroză, prurit generalizat, peteșii
	Mai puțin frecvente	Urticarie, dermatoză, transpirații reci, eritem, melanoză, tulburări pigmentare, modificări de culoare ale pielii, exfoliere a pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Dorsalgie
	Frecvente	Mialgie, spasme musculare, dureri musculo-scheletale, dureri la nivelul oaselor
	Mai puțin frecvente	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Proteinurie, hipercreatinemie, microangiopatie trombotică cu insuficiență renală ‡
	Mai puțin frecvente	Insuficiență renală, leucociturie, sindrom nefrotic, nicturie, creștere a uremiei, creștere a raportului proteine-creatinină în urină
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Frecvente	Menoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Febră*, dureri toracice, astenie *Foarte frecvente la copii cu TIP

	Mai puțin frecvente	Senzație de căldură, hemoragii la locul de punționare vasculară, senzație de nervozitate, inflamare a rănilor, stare generală de rău, senzație de corp străin
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
	Mai puțin frecvente	Creșteri ale albuminemiei, ale proteinelor totale, scăderi ale albuminemiei, creștere a pH-ului urinei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente	Arsuri solare

♦ Reacții adverse suplimentare observate în studiile la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani).

† Creșteri ale valorilor serice ale alanin aminotransferazei și ale aspartat aminotransferazei pot apărea concomitent, dar cu o frecvență mai mică.

‡ Termeni grupați, cu termeni agreeți afectare renală acută și insuficiență renală

Populația de studiu cu infecție VHC (în asociere cu terapie antivirală cu interferon și ribavirină)

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Infecții ale tractului urinar, infecții ale tractului respirator superior, bronșită, rinofaringită, gripă, herpes oral
	Mai puțin frecvente	Gastroenterită, faringită
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Frecvente	Neoplasm hepatic malign
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie
	Frecvente	Limfopenie
	Mai puțin frecvente	Anemie hemolitică
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scădere a apetitului alimentar
	Frecvente	Hiperglicemie, scădere anormală a greutatei corporale
Tulburări psihice	Frecvente	Depresie, anxietate, tulburări de somn
	Mai puțin frecvente	Stare de confuzie, agitație
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, tulburări de atenție, disgeuzie, encefalopatie hepatică, letargie, tulburări de memorie, parestezii
Tulburări oculare	Frecvente	Cataractă, exudate retiniene, xeroftalmie, icter ocular, hemoragie retiniană
Tulburări acustice și vestibulare	Frecvente	Vertij
Tulburări cardiace	Frecvente	Palpitații
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse
	Frecvente	Dispnee, durere orofaringiană, dispnee de efort, tuse productivă
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață, diaree
	Frecvente	Vărsături, ascită, dureri abdominale, dureri la nivelul abdomenului superior, dispepsie, xerostomie, constipație, distensie abdominală, dureri dentare, stomatită, boală de reflux gastroesofagian, hemoroizi, disconfort abdominal, varice esofagiene

	Mai puțin frecvente	Hemoragie la nivelul varicelor esofagiene, gastrită, stomatită aftoasă
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Hiperbilirubinemie, icter, afectare hepatică indusă de medicament
	Mai puțin frecvente	Tromboză portală, insuficiență hepatică
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Foarte frecvente	Prurit
	Frecvente	Erupții cutanate tranzitorii, xerodermie, eczeme, erupție pruriginoasă, eritem, hiperhidroză, prurit generalizat, alopecie
	Mai puțin frecvente	Afecțiuni cutanate, depigmentare a pielii, hiperpigmentare a pielii, sudorație nocturnă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Mialgie
	Frecvente	Artralgie, spasme musculare, dorsalgie, dureri la nivelul extremităților, dureri musculoscheletice, dureri osoase
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Microangiopatie trombotică, cu insuficiență renală acută†, disurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Febră, fatigabilitate, simptome asemănătoare gripei, astenie, frisoane
	Frecvente	Iritabilitate, durere, stare generală de rău, reacție în zona de injectare, dureri toracice de etiologie non-cardiacă, edem, edem periferic
	Mai puțin frecvente	Prurit la locul de injectare, erupții cutanate tranzitorii la locul de injectare, disconfort toracic
Investigații diagnostice	Frecvente	Creșteri ale bilirubinemiei, scădere a greutateii corporale, scădere a numărului de leucocite, scădere a hemoglobinei, scădere a numărului de neutrofile, creștere a raportului internațional normalizat, prelungire a timpului de tromboplastină parțial activată, creștere a glicemiei, scăderi ale albuminemiei
	Mai puțin frecvente	Prelungire a intervalului QT pe electrocardiogramă

† Termeni grupați, cu termeni agreați oligurie, insuficiență renală și afectare renală

Populația de studiu cu AAS

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	Frecvente	Neutropenie, infarct splenic
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Supraîncărcare ferică, apetit alimentar scăzut, hipoglicemie, apetit alimentar crescut
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate, depresie
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee, amețeli
	Frecvente	Sincopă
Tulburări oculare	Frecvente	Xeroftalmie, cataractă, icter ocular, vedere încețoșată, vedere afectată, flocoane vitroase
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Foarte frecvente	Tuse, durere orofaringiană, rinoree
	Frecvente	Epistaxis
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Diaree, greață, sângerări gingivale, durere abdominală
	Frecvente	Veziunile la nivelul mucoasei cavității buvale, durere la nivelul cavității bucale, vărsături, disconfort abdominal, constipație,

		distensie abdominală, disfație, decolorare a materiilor fecale, umflare a limbii, tulburare a motilității gastro-intestinale, flatulență
Tulburări hepatobiliare	Foarte frecvente	Valori serice crescute ale transaminazelor
	Frecvente	Valori crescute ale bilirubinemiei (hiperbilirubinemie), icter
	Cu frecvență necunoscută	Afectare hepatică indusă de medicament* * Au fost raportate cazuri de afectare hepatică indusă de medicament la pacienții cu TIP și VHC.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Peteșii, erupții cutanate tranzitorii, prurit, urticarie, afecțiuni cutanate, erupții cutanate tranzitorii maculare
	Cu frecvență necunoscută	Depigmentare a pielii, hiperpigmentare a pielii
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Artralgie, dureri la nivelul extremităților, spasme musculare
	Frecvente	Durere de spate, mialgie, durere la nivelul oaselor
Tulburări renale și ale căilor urinare	Frecvente	Cromaturie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, febră, frisoane
	Frecvente	Astenie, edem periferic, stare generală de rău
Investigații diagnostice	Frecvente	Concentrații serice crescute ale creatin fosfokinazei

Descrierea anumitor reacții adverse

Evenimente tromboembolice/trombotice (ET)

În 3 studii clinice controlate și 2 fără lot de control, dintre pacienții adulți cu TIP cronică la care s-a administrat eltrombopag (n=446), 17 pacienți au prezentat un număr de 19 evenimente tromboembolice, care au inclus (în ordinea descrescătoare a incidenței) tromboză venoasă profundă (n=6), embolie pulmonară (n=6), infarct miocardic acut (n=2), infarct cerebral (n=2), embolie (n=1) (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu placebo-controlat (n=288, populația de siguranță), după 2 săptămâni de tratament în vederea pregătirii pentru proceduri invazive, 6 din cei 143 (4%) de pacienți adulți cu boală cronică hepatică tratați cu eltrombopag au prezentat 7 evenimente tromboembolice la nivelul sistemului venos portal și 2 din cei 145 (1%) de pacienți din grupul cu administrare placebo au prezentat 3 evenimente tromboembolice. Cinci din cei 6 pacienți tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic la un număr de trombocite >200 000/μl.

Nu au fost identificați alți factori de risc specifici la pacienții care au prezentat un eveniment tromboembolic, cu excepția prezenței unui număr de trombocite $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (vezi pct. 4.4).

În studiile controlate la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC (n=1 439), 38 din 955 de pacienți (4%) tratați cu eltrombopag au prezentat un eveniment tromboembolic și 6 din 484 de pacienți (1%) din grupul cu administrare placebo au prezentat evenimente tromboembolice. Tromboza venei porte a fost cel mai frecvent tip de eveniment tromboembolic în ambele grupuri de tratament (2% la pacienții tratați cu eltrombopag comparativ cu <1% pentru placebo) (vezi pct. 4.4). Pacienții cu valori scăzute de albumină ($\leq 35\ \text{g/l}$) sau cu scor MELD ≥ 10 prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, decât cei cu valori mai crescute de albumină; cei cu vârsta ≥ 60 ani prezentau un risc de 2 ori mai mare de evenimente tromboembolice, comparativ cu pacienții mai tineri.

Decompensare hepatică (utilizarea împreună cu interferon)

Pacienții cu infecție VHC cronică cu ciroză pot prezenta un risc de decompensare hepatică atunci când li se administrează tratament cu interferon alfa. În două studii clinice controlate, la pacienți cu trombocitopenie cu infecție VHC, decompensarea hepatică (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie la nivelul varicelor esofagiene, peritonită bacteriană spontană) a fost raportată mai frecvent în brațul de tratament cu

eltrombopag (11%) decât în grupul cu administrare de placebo (6%). La pacienții cu valori scăzute de albumină (≤ 35 g/l) sau scor MELD ≥ 10 la momentul inițial, a existat un risc de 3 ori mai mare de decompensare hepatică și o creștere a riscului de reacții adverse letale, comparativ cu cei cu boli hepatice mai puțin avansate. Eltrombopag trebuie administrat la astfel de pacienți numai după o analiză atentă a beneficiilor preconizate, în comparație cu riscurile. Pacienții cu aceste caracteristici trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne și simptome de decompensare hepatică (vezi pct. 4.4).

Hepatotoxicitate

În studiile clinice controlate în TIP cronică cu administrarea eltrombopag, s-au observat creșteri ale valorilor plasmatiche ale ALT, AST și bilirubinei (vezi pct. 4.4).

Aceste creșteri au fost, în general, ușoare, (Grad 1-2), reversibile și neînsoțite de simptome clinice care ar indica o afectare a funcției ficatului. În cele 3 studii controlate cu placebo la adulți cu TIP cronică, 1 pacient din grupul în care s-a administrat placebo și 1 pacient din grupul în care s-a administrat eltrombopag au prezentat valori anormale de Gradul 4 la testele hepatice. În două studii controlate cu placebo la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu TIP cronică, s-au raportat valori ALT ≥ 3 x LSVN la 4,7%, respectiv 0% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În 2 studii clinice controlate la pacienți cu HCV, au fost raportate valori ALT sau AST ≥ 3 x LSVN la 34%, respectiv 38% din grupurile în care s-au administrat eltrombopag, respective placebo. Cei mai mulți dintre pacienții care au utilizat eltrombopag în asociere cu terapia cu peginterferon / ribavirin vor prezenta hiperbilirubinemie indirectă. Per total, s-a raportat o valoare totală a bilirubinemiei $\geq 1,5$ x LSVN la 76%, respectiv 50% dintre pacienții la care s-au administrat eltrombopag, respectiv placebo.

În studiul de fază 2, cu braț unic de tratament, privind AAS refractară, cu tratament în monoterapie, au fost raportate valori ale ALT sau AST >3 x LSVN concomitent cu valori ale bilirubinemiei totale (indirecte) $>1,5$ x LSVN la 5% dintre pacienți. Valoarea bilirubinemiei totale $>1,5$ x LSVN a apărut la 14% dintre pacienți.

Trombocitopenia după întreruperea tratamentului

În 3 studii clinice controlate la pacienți cu TIP, după întreruperea tratamentului, au fost observate scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite până la valori mai mici decât cele inițiale la 8% dintre pacienții din grupul tratat cu eltrombopag, respectiv la 8% în grupul cu administrare de placebo (vezi pct. 4.4).

Creșterea cantității de reticulină în măduva osoasă

În cadrul studiilor, niciunul dintre pacienți nu a prezentat anomalii medulare relevante clinic sau rezultate clinice care să indice disfuncție medulară. La un număr mic de pacienți cu TIP, tratamentul cu eltrombopag a fost întrerupt din cauza reticulinei medulare (vezi pct. 4.4).

Anomalii citogenetice

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză inițială de 50 mg/zi (crescută la interval de 2 săptămâni până la o doză maximă de 150 mg/zi) (ELT112523), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 17,1% dintre pacienții adulți [7/41 (din care 4 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Timpul median în studiu până la apariția unei anomalii citogenetice a fost de 2,9 luni.

În studiul clinic de fază 2 privind AAS refractară, în care s-a administrat eltrombopag cu o doză de 150 mg/zi (cu modificări în funcție de etnie sau vârstă, conform indicațiilor) (ELT116826), incidența unor noi anomalii citogenetice a fost observată la 22,6% dintre pacienții adulți [7/31 (din care 3 au prezentat modificări ale cromozomului 7)]. Toți cei 7 pacienți au prezentat valori citogenetice normale la momentul inițial. Șase pacienți au prezentat o anomalie citogenetică în luna 3 a terapiei cu eltrombopag și un pacient a prezentat o anomalie citogenetică în luna 6.

Neoplazii hematologice

În studiul deschis, cu braț unic de tratament, privind AAS, trei (7%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD, după tratamentul cu eltrombopag. În cele două studii în curs (ELT116826 și ELT116643), 1/28 (4%) și 1/62 (2%) pacienți au fost diagnosticați cu SMD sau LMA în fiecare studiu.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În cazul unui supradozaj, numărul de trombocite poate crește excesiv și poate determina complicații trombotice/tromboembolice. În caz de supradozaj, se va lua în considerare administrarea orală a unui preparat care conține cationi metalici, precum preparate de calciu, aluminiu sau magneziu care chelează eltrombopag și limitează astfel absorbția. Trebuie monitorizat atent numărul de trombocite. Tratamentul cu eltrombopag trebuie reinițiat conform recomandărilor privind dozele și modul de administrare (vezi pct. 4.2).

În studiile clinice a existat o raportare de supradozaj în care pacientul a ingerat 5 000 mg eltrombopag. Reacțiile adverse raportate au inclus erupție cutanată ușoară, bradicardie tranzitorie, creștere a valorilor serice ale ALT și AST și fatigabilitate. Enzimele hepatice măsurate între Ziua 2 și Ziua 18 după ingestie au atins valori maxime care au fost de 1,6 ori mai mari decât LSVN în cazul AST, de 3,9 ori mai mari decât LSVN în cazul ALT și de 2,4 ori mai mari decât LSVN în cazul bilirubinemiei totale. Numărul de trombocite a fost de 672 000/μl în Ziua 18 după ingestie și numărul maxim de trombocite a fost de 929 000/μl. După tratament, toate reacțiile s-au remis fără sechele.

Deoarece excreția renală a eltrombopag nu este semnificativă și acesta are un grad crescut de legare de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca hemodializa să fie o metodă eficace de creștere a eliminării eltrombopag.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX05.

Mecanism de acțiune

Trombopoietina (TPO) este principala citokină implicată în reglarea megakariopoiezei și a producerii de trombocite și este ligandul endogen pentru receptorul trombopoietinei (R-TPO). Eltrombopag interacționează cu domeniul transmembranar al R-TPO uman și inițiază cascade de semnalizare similare, însă nu identice celor ale trombopoietinei endogene, inducând proliferarea și diferențierea din celulele progenitoare medulare.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii asupra trombocitopeniei imune (primare) (TIP)

Două studii de fază III, randomizate, dublu-orb, placebo-controlate RAISE (TRA102537) și TRA100773B și două studii deschise REPEAT (TRA108057) și EXTEND (TRA105325) au evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag la pacienți adulți cu TIP tratată anterior. În total, eltrombopag a fost administrat unui număr de 277 de pacienți cu TIP timp de cel puțin 6 luni și unui număr de 202 pacienți timp de cel puțin 1 an. Studiul de fază II, cu braț unic de tratament, TAPER (CETB115J2411), a evaluat siguranța și eficacitatea eltrombopag și capacitatea acestuia de a induce un răspuns susținut după întreruperea definitivă a

tratamentului, la 105 pacienți adulți cu TIP, care au recidivat sau nu au răspuns la tratamentul de primă intenție cu corticosteroizi.

Studii dublu-orb placebo-controlate

RAISE: 197 de pacienți cu TIP au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra eltrombopag (n=135) sau placebo (n=62), iar randomizarea a fost stratificată pe baza prezenței/absenței splenectomiei, a administrării medicației TIP la momentul inițial și a numărului de trombocite la momentul inițial. Doza de eltrombopag a fost ajustată individualizat în cursul perioadei de tratament de 6 luni pe baza numărului de trombocite. Toți pacienții au început tratamentul cu eltrombopag 50 mg. Din Ziua 29 până la finalul tratamentului, 15 până la 28% dintre pacienții tratați cu eltrombopag au utilizat constant doze ≤ 25 mg și 29 până la 53% au utilizat doza de 75 mg.

În plus, pacienții au putut să reducă progresiv medicamentele pentru TIP administrate concomitent și să utilizeze tratamente de urgență, conform standardelor locale de îngrijire. Mai mult de jumătate dintre toți pacienții din fiecare grup de tratament au utilizat anterior ≥ 3 tratamente pentru TIP și la 36% s-a efectuat o splenectomie în antecedente.

Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost 16 000/ μ l pentru ambele grupuri de tratament și în grupul cu eltrombopag a fost menținută peste 50 000/ μ l la toate vizitele din cursul perioadei de tratament începând cu Ziua 15; comparativ, valoarea mediană a numărului de trombocite în grupul placebo s-a menținut < 30 000/ μ l pe durata studiului.

Un răspuns al numărului de trombocite între 50 000 și 400 000/ μ l în absența tratamentului de urgență a fost obținut de către un număr semnificativ mai mare de pacienți din grupul tratat cu eltrombopag în timpul perioadei de tratament de 6 luni, ($p < 0,001$). 54% dintre pacienții tratați cu eltrombopag și 13% dintre pacienții din grupul placebo au obținut acest nivel de răspuns după 6 săptămâni de tratament. Un răspuns trombocitar similar a fost menținut pe durata întregului studiu, 52% și 16% dintre pacienți având un răspuns la finalul perioadei de 6 luni de tratament.

Tabelul 4 Rezultate secundare de eficacitate din studiul RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principalele criterii finale secundare		
Număr de săptămâni cumulate cu număr de trombocite ≥ 50 000-400 000/ μ l, medie (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pacienți cu $\geq 75\%$ dintre evaluări în limitele valorilor țintă (50 000-400 000/ μ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valoare p ^a	$< 0,001$	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 1-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valoare p ^a	0,012	
Pacienți cu hemoragie (Gradele 2-4 OMS) în orice moment timp de 6 luni, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valoare p ^a	0,002	
Necesită tratament de urgență, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valoare p ^a	0,001	
Pacienți care utilizau tratament pentru TIP la momentul inițial (n)	63	31
Pacienți la care s-a încercat reducerea/întreruperea tratamentului inițial, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valoare p ^a	0,016	

^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării

^b 21 din cei 63 (33%) pacienți tratați cu eltrombopag care primeau medicamente pentru TIP la momentul inițial au întrerupt definitiv medicamentele pentru TIP inițială

La momentul inițial, peste 70% dintre pacienții cu TIP din fiecare grup de tratament au raportat hemoragii (Gradele 1-4 OMS), respectiv peste 20% au raportat hemoragie semnificativă (Gradele 2-4 OMS). Procentul de pacienți tratați cu eltrombopag care au avut hemoragii (Gradele 1-4) și hemoragie semnificativă clinic (Gradele 2-4) a scăzut față de momentul inițial cu aproximativ 50% din Ziua 15 până la finalul tratamentului, în timpul perioadei de tratament de 6 luni.

TRA100773B: Obiectivul final principal de eficacitate a fost procentul de pacienți care au răspuns la medicament, definit drept pacienții cu TIP care au avut o creștere a numărului de trombocite la $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ în Ziua 43 de la valoarea inițială $< 30\ 000/\mu\text{l}$; pacienții care s-au retras prematur din cauza unui număr de trombocite $> 200\ 000/\mu\text{l}$ au fost considerați pacienți respondenți, iar cei care au întrerupt tratamentul pentru orice alt motiv au fost considerați pacienți non-respondenți, indiferent de numărul de trombocite. Un număr total de 114 pacienți cu TIP tratată anterior a fost randomizat în raport 2:1 la eltrombopag (n=76) sau placebo (n=38).

Tabelul 5 Rezultate de eficacitate din studiul TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Cele mai importante criterii finale principale		
Eligibili pentru analiza de eficacitate, n	73	37
Pacienți cu număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ după o administrare cu durata de până la 42 zile (comparativ cu un număr inițial $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valoare p ^a	<0,001	
Principalele criterii finale secundare		
Pacienți cu evaluare a hemoragiilor în Ziua 43, n	51	30
Hemoragie (Gradul 1-4 OMS), n (%)	20 (39)	18 (60)
Valoare p ^a	0,029	

^a Model de regresie logistică ajustat pentru variabilele de stratificare a randomizării

În ambele studii, RAISE și TRA100773B, răspunsul la eltrombopag, comparativ cu placebo a fost similar indiferent de utilizarea medicamentului pentru TIP, prezența/absența splenectomiei și valoarea inițială a numărului de trombocite ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) la randomizare.

În studiile RAISE și TRA100773B, în subgrupul de pacienți cu TIP cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, valorile mediane ale numărului de trombocite nu au atins nivelul țintă ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), deși în cazul ambelor studii clinice 43% din acești pacienți tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament după 6 săptămâni de tratament. În plus, în studiul RAISE, 42% din pacienții cu o valoare inițială a numărului de trombocite $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ tratați cu eltrombopag au răspuns la medicament la sfârșitul perioadei de 6 luni de tratament. 42 până la 60% dintre pacienții din studiul RAISE tratați cu eltrombopag au primit 75 mg din Ziua 29 până la finalul tratamentului.

Studii deschise, necontrolate

REPEAT (TRA108057): Acest studiu deschis, cu doze repetate (3 cicluri de 6 săptămâni de tratament, urmate de 4 săptămâni fără tratament) a evidențiat că administrarea episodică a mai multor cicluri de tratament cu eltrombopag nu a determinat dispariția răspunsului.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag a fost administrat unui număr de 302 pacienți cu TIP în această extensie deschisă a studiului, 218 pacienți au finalizat un an de tratament, 180 au finalizat 2 ani de tratament, 107 au finalizat 3 ani de tratament, 75 au finalizat 4 ani de tratament, 34 au finalizat 5 ani de tratament și 18 au finalizat 6 ani de tratament. Valoarea mediană a numărului de trombocite la momentul inițial a fost de $19\ 000/\mu\text{l}$ înainte de administrarea eltrombopag. Valoarea mediană a numărului de trombocite la 1, 2, 3, 4, 5, 6 și 7 ani de studiu a fost de $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ și respectiv $76\ 000/\mu\text{l}$.

TAPER (CETB115J2411): Acesta a fost un studiu de fază II, cu braț unic de tratament, care a inclus pacienți cu TIP, tratați cu eltrombopag după eșecul tratamentului de primă intenție cu corticosteroizi, indiferent de timpul trecut de la diagnosticare. În studiu a fost înrolat un total de 105 pacienți care au început administrarea tratamentului cu eltrombopag cu 50 mg o dată pe zi (25 mg o dată pe zi pentru pacienții originari din Asia de Est/Sud-Est). Doza de eltrombopag a fost ajustată în perioada de tratament pe baza numărului de trombocite, cu scopul de a atinge un număr de trombocite de $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Dintre cei 105 pacienți care au fost înscrși în studiu și cărora li s-a administrat cel puțin o doză de eltrombopag, 69 pacienți (65,7%) au finalizat tratamentul și 36 pacienți (34,3%) au întrerupt tratamentul definitiv și prematur.

Analiza răspunsului susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament

Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12. Pacienții care au atins un număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ și au menținut numărul de trombocite în jurul valorii de $100\ 000/\mu\text{l}$ timp de 2 luni (niciun număr de trombocite sub $70\ 000/\mu\text{l}$) au fost eligibili pentru scăderea dozei de eltrombopag și întreruperea definitivă a tratamentului. Pentru a se considera că s-a obținut un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, un pacient a trebuit să mențină numărul de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, atât în timpul perioadei de scădere a dozei, cât și după întreruperea tratamentului până în Luna 12.

Durata scăderii dozei a fost individualizată în funcție de doza inițială și de răspunsul pacientului. Programul de scădere a dozei a recomandat scăderi ale dozelor de 25 mg la fiecare 2 săptămâni dacă numărul de trombocite a fost stabil. După ce doza zilnică a fost redusă la 25 mg timp de 2 săptămâni, doza de 25 mg a fost apoi administrată din două în două zile, timp de 2 săptămâni, până la întreruperea tratamentului. Scăderea a fost făcută în trepte mai mici de 12,5 mg la fiecare a doua săptămână pentru pacienții de origine din Asia de Est/Sud-Est. Dacă a avut loc o recidivă (definită ca număr de trombocite $< 30\ 000/\mu\text{l}$), pacienților li s-a oferit o nouă schemă de tratament de eltrombopag la doza inițială corespunzătoare.

Optzeci și nouă de pacienți (84,8%) au obținut un răspuns complet (număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (Pas 1, Tabelul 6) și 65 pacienți (61,9%) au menținut răspunsul complet timp de cel puțin 2 luni, fără număr de trombocite sub $70\ 000/\mu\text{l}$ (Pas 2, Tabelul 6). La patruzeci și patru de pacienți (41,9%) s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea tratamentului, menținând în același timp numărul de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor hemoragice sau utilizării terapiei de salvare (Pas 3, Tabelul 6).

Studiul a atins obiectivul final principal, demonstrând că eltrombopag a fost capabil să inducă un răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament, în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare, până în Luna 12 la 32 dintre cei 105 pacienți înscrși (30,5%; $p < 0,0001$; ÎI 95%: 21,9, 40,2) (Pas 4, Tabelul 6). Până în Luna 24, 20 dintre cei 105 pacienți înscrși (19,0%; ÎI 95%: 12,0, 27,9) au menținut un răspuns susținut în absența evenimentelor hemoragice sau a utilizării terapiei de salvare (Pas 5, Tabelul 6).

Durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 12 a fost de 33,3 săptămâni (min-max: 4-51), iar durata mediană a răspunsului susținut după întreruperea definitivă a tratamentului până la Luna 24 a fost de 88,6 săptămâni (min-max: 57-107).

După scăderea dozei și întreruperea tratamentului cu eltrombopag, 12 pacienți au avut o pierdere a răspunsului, 8 dintre ei au reluat administrarea eltrombopag și 7 au avut un răspuns de recuperare.

Pe parcursul celor 2 ani de monitorizare, 6 din 105 pacienți (5,7%) au prezentat evenimente tromboembolice, dintre care 3 pacienți (2,9%) au prezentat tromboză venoasă profundă, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză venoasă superficială, 1 pacient (1,0%) a prezentat tromboză de sinus cavernos, 1 pacient (1,0%) a suferit un accident vascular cerebral și 1 pacient (1,0%) a suferit embolie pulmonară. Dintre cei 6 pacienți, 4 pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate la gradul 3 sau mai mult de gradul 3, iar 4

pacienți au prezentat evenimente tromboembolice care au fost raportate ca fiind grave. Nu au fost raportate cazuri letale.

Douăzeci din 105 pacienți (19,0%) au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la severe la administrarea tratamentului înainte de începerea scăderii dozei. Cinci din 65 pacienți (7,7%) la care s-a început scăderea dozei au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate în timpul reducerii dozei. Nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever în timpul scăderii dozei. Doi din 44 pacienți (4,5%) la care s-a scăzut doza de eltrombopag au prezentat evenimente hemoragice ușoare până la moderate după întreruperea definitivă a tratamentului până în Luna 12. În această perioadă nu a avut loc niciun eveniment hemoragic sever. Niciunul dintre pacienții care au întrerupt definitiv tratamentul cu eltrombopag și care au intrat în al doilea an de urmărire nu a prezentat evenimente hemoragice în al doilea an. Au fost raportate două evenimente de hemoragie intracraniană cu evoluție letală în timpul celor 2 ani de monitorizare. Ambele evenimente au avut loc în timpul tratamentului, nu în contextul scăderii dozei. Evenimentele nu au fost considerate a fi legate de tratamentul de studiu.

Analiza generală a siguranței este în concordanță cu datele raportate anterior, iar evaluarea raportului beneficiu- risc a rămas neschimbată pentru utilizarea eltrombopag la pacienții cu TIP.

Tabelul 6. Proporția de pacienți cu răspuns susținut în perioadele în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12 și la Luna 24 (set complet de analiză) în TAPER

	Toți pacienții N=105 n (%)		Testare ipoteză valoare-p	
		ÎI 95%		Respinger e H0
Pas 1: Pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Pas 2: Pacienți care au menținut un număr stabil de trombocite timp de 2 luni după ce au atins $100\ 000/\mu\text{l}$ (fără valori $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Pas 3: Pacienți la care s-a putut scădea doza de eltrombopag până la întreruperea definitivă a tratamentului, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Pas 4: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament până în Luna 12, cu un număr de trombocite menținut la $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,0001^*$	Da
Pas 5: Pacienți cu răspuns susținut în perioada în care nu s-a administrat tratament din Luna 12 până în Luna 24, menținând un număr de trombocite $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ în absența evenimentelor de natură hemoragică sau utilizării oricărei terapii de salvare	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Numărul total de pacienți din grupa de tratament. Acesta este un numitor pentru calculul procentajului (%).

n: Număr de pacienți în categoria corespunzătoare.

ÎI 95% pentru distribuția frecvenței a fost calculat folosind metoda exactă Clopper-Pearson. Testul Clopper-Pearson a fost utilizat pentru testare indiferent dacă proporția respondenților a fost $>15\%$. Sunt raportate ÎI și valori p.

* Indică semnificație statistică (unilaterală) la nivelul 0,05.

Rezultate privind răspunsul la analiza tratamentului în funcție de timpul trecut de la diagnosticarea TIP
O analiză ad-hoc a fost efectuată pe n=105 pacienți în funcție de timpul scurs de la diagnosticarea TIP pentru a evalua răspunsul precoce la eltrombopag la patru categorii diferite de durată a TIP (TIP nou diagnosticată <3 luni, TIP persistentă 3 până la <6 luni, TIP persistentă 6. până la ≤12 luni și TIP cronică >12 luni). 49% dintre pacienți (n=51) au avut un diagnostic de TIP de <3 luni, 20% (n=21) de la 3 până la <6 luni, 17% (n=18) de la 6 până la ≤12 luni și 14% (n=15) de >12 luni.
Până la data limită (22-oct-2021), pacienții au fost expuși la eltrombopag pentru o durată mediană (Q1-Q3) de 6,2 luni (2,3-12,0 luni). Numărul median de trombocite (Q1-Q3) la momentul inițial a fost de 16.000/μl (7.800-28.000/μl).

Răspunsul numărului de trombocite (definit ca un număr de trombocite ≥50.000/μl cel puțin o dată până în săptămâna 9 fără terapie de salvare) a fost obținut la 84% (ÎI 95%: 71% până la 93%) dintre pacienții cu TIP nou diagnosticați, 91% (ÎI 95%: 70% până la 99%) și 94% (I 95%: 73% până la 100%) dintre pacienții cu TIP persistentă (adică cu diagnostic de TIP 3 până la <6 luni și, respectiv, 6 până la ≤12 luni), și la 87% (ÎI 95%: 60% până la 98%) dintre pacienții cronici cu TIP.

Rata răspunsului complet, definită ca număr de trombocite ≥100.000/μl cel puțin o dată până în săptămâna 9 fără terapie de salvare, a fost de 75% (ÎI 95%: 60% până la 86%) la pacienții nou diagnosticați cu TIP, 76% (ÎI 95%: : 53% până la 92%) și 72% (ÎI 95%: 47% până la 90%) la pacienții cu TIP persistentă (durata TIP 3 până la <6 luni și respectiv 6 până la ≤12 luni) și 87% (ÎI 95%: 60% până la 98%) la pacienții cu TIP cronică.

Rata de răspuns durabil al numărului de trombocite, definit ca un număr de trombocite ≥50.000/μl pentru cel puțin 6 din 8 evaluări consecutive fără terapie de salvare în primele 6 luni de studiu, a fost de 71% (ÎI 95%: 56% până la 83%) la pacienții cu TIP nou diagnosticată, 81% (ÎI 95%: 58% până la 95%) și 72% (ÎI 95%: 47% până la 90,3%) la pacienții cu TIP persistentă (durata TIP 3 până la <6 luni și 6 până la ≤ 12 luni, respectiv) și 80% (ÎI 95%: 52% până la 96%) la pacienții cu TIP cronică.

Când a fost evaluată cu Scala de Hemoragie a OMS, proporția de pacienți cu TIP nou diagnosticată și persistentă fără sângerare în Săptămâna 4 a variat de la 88% la 95%, comparativ cu 37% până la 57% la momentul inițial. Pentru pacienții cu TIP cronică a fost de 93%, comparativ cu 73% la momentul inițial.

Siguranța eltrombopag a fost consecventă la toate categoriile de TIP și în conformitate cu profilul său de siguranță cunoscut.

Nu au fost efectuate studii clinice care să compare eltrombopag cu alte opțiuni de tratament (de exemplu splenectomia). Siguranța pe termen lung a eltrombopag trebuie luată în considerare înainte de începerea tratamentului.

Copii și adolescenți (cu vârsta de la 1 până la 17 ani)

TR115450 (PETIT2): Obiectivul final principal a fost un răspuns susținut, definit ca proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag, comparativ cu placebo, care au obținut un număr de trombocite ≥50 000/μl timp de minimum 6 din 8 săptămâni (în absența terapiei de salvare), între săptămânile 5-12 în perioada de randomizare, în regim dublu-orb. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP cronică de minimum 1 an și au fost refractari sau au prezentat o recidivă după minimum o terapie anterioară pentru TIP sau nu au putut să continue administrarea altor tratamente pentru TIP din motive medicale și au prezentat un număr de trombocite <30 000/μl. Nouzeci și doi de pacienți au fost randomizați în trei cohorte după vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag (n=63) sau placebo (n=29). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (40%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (3%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 18,0 [ÎI 95%: 2,3, 140,9] p <0,001) care a fost similar în toate cohortele pe vârste (Tabelul 7).

Tabelul 7 Ratele răspunsului susținut al numărului de trombocite pe cohorte după categoriile de vârstă la pacienții copii și adolescenți cu TIP cronică

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

Din punct de vedere statistic, mai puțini pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag au necesitat tratament de salvare în perioada de randomizare comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (19% [12/63] comparativ cu 24% [7/29], p=0,032).

La momentul inițial, 71% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat eltrombopag și 69% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat o hemoragie de orice tip (gradele OMS 1-4). În săptămâna 12, proporția de pacienți cărora li s-a administrat eltrombopag care au raportat o hemoragie de orice tip a scăzut la jumătate față de numărul inițial (36%). Prin comparație, în săptămâna 12, 55% dintre pacienții din grupul în care s-a administrat placebo au raportat orice tip de hemoragie.

Pacienților li s-a permis să reducă sau să întrerupă tratamentul inițial pentru TIP numai pe durata etapei deschise a studiului și 53% (8/15) dintre pacienți au putut reduce (n=1) sau întrerupe (n=7) tratamentul inițial pentru TIP, în principal corticosteroizi, fără a necesita terapie de salvare.

TRAI08062 (PETIT): Obiectivul final principal a fost proporția de pacienți care au atins un număr de trombocite $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ cel puțin o dată între săptămânile 1 și 6 din perioada de randomizare. Pacienții au fost diagnosticați cu TIP timp de minimum 6 luni și au fost refractari sau au prezentat o recidivă la cel puțin o terapie anterioară pentru TIP, cu un număr de trombocite de $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). În perioada de randomizare a studiului, pacienții au fost randomizați în trei cohorte în funcție de vârstă (2:1) pentru a li se administra eltrombopag (n=45) sau placebo (n=22). Doza de eltrombopag a putut fi ajustată în funcție de numărul individual de trombocite.

Per total, o proporție semnificativ mai mare dintre pacienții cărora li s-a administrat eltrombopag (62%) comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (32%) a atins obiectivul final principal (raportul cotelor: 4,3 [ÎÎ 95%: 1,4, 13,3] p=0,011).

Răspunsul susținut a fost observat la 50% dintre repondenții inițiali pe parcursul a 20 din 24 săptămâni din studiul PETIT 2 și al 15 din 24 săptămâni din studiul PETIT.

Studii asupra trombocitopeniei asociate hepatitei C cronice

Eficacitatea și siguranța administrării eltrombopag în tratamentul trombocitopeniei la pacienți cu infecție cu VHC au fost evaluate în două studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate. Studiul ENABLE 1a utilizat peginterferon alfa-2a și ribavirină pentru tratamentul antiviral iar studiul ENABLE 2 a utilizat peginterferon alfa-2b și ribavirină. Pacienților nu li s-au administrat medicamente antivirale cu acțiune directă. În ambele studii, pacienții cu un număr de trombocite de $< 75\ 000/\mu\text{l}$ au fost înrolați și stratificați în funcție de numărul de trombocite ($< 50\ 000/\mu\text{l}$ și $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ la $< 75\ 000/\mu\text{l}$) de ARN VHC la screening ($< 800\ 000\ \text{UI/ml}$ și $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) și de genotipul HCV (genotip 2/3, și genotip 1/4/6).

Caracteristicile inițiale ale bolii au fost similare în ambele studii și au fost în concordanță cu grupul de pacienți cu ciroză hepatică compensată și infecție VHC. Majoritatea pacienților aveau VHC genotip 1 (64%) și aveau fibroză în punți/ciroză. Treizeci și unu la sută dintre pacienți fuseseră tratați cu terapii anterioare pentru VHC, în principal cu interferon pegylat plus ribavirină. Valoarea mediană a numărului de trombocite

la momentul inițial a fost de 59 500/μl în ambele grupuri de tratament: 0,8%, 28% și 72% dintre pacienții recrutați au avut numărul de trombocite <20 000/μl, <50 000/μl și respectiv ≥50 000/μl.

Studiile au constatat din două faze - o fază de pre-tratament antiviral și o fază de tratament antiviral. În faza de pre-tratament antiviral, pacienții au primit eltrombopag în regim deschis pentru creșterea numărului de trombocite la ≥90 000/μl pentru studiul ENABLE 1 și ≥100 000/μl pentru ENABLE 2. Durată mediană de timp până la atingerea numărului de trombocite țintă ≥90 000/μl (ENABLE 1) sau ≥100 000/μl (ENABLE 2) a fost de 2 săptămâni.

Obiectivul final principal de eficacitate pentru ambele studii a fost răspunsul virusologic susținut (RVS), definit ca procentul de pacienți fără ARN-VHC detectabil la 24 săptămâni de la încheierea perioadei planificate de tratament.

În ambele studii asupra infecției VHC, o proporție semnificativ mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag (n=201, 21%) a atins RVS, comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (n=65, 13%) (vezi tabelul 8). Îmbunătățirea procentului de pacienți care a obținut RVS a fost similară în toate subgrupurile din straturile randomizate (numărul de trombocite la momentul inițial (<50 000 față de > 50 000), încărcătura virală (<800 000 UI/ml, comparativ cu ≥800 000 UI/ml) și genotipul (2/3 față de 1/4/6)).

Tabelul 8 Răspunsul virusologic la pacienți cu infecție VHC în studiile ENABLE 1 și ENABLE 2

	Date cumulate		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pacienți care obțin numărul țintă de trombocite și la care se inițiază terapia antivirală ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Numărul total de pacienți care intră în Faza de Tratament Antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% patients achieving virologic response					
RVS global^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipul ARN VHC</i>						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Valorile albuminemiei^f</i>						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
<i>Scorul MELD^f</i>						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

^a Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2a (180 μg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1200 mg zilnic în două prize, pe cale orală)

^b Eltrombopag administrat în asociere cu peginterferon alfa-2b (1.5 μg/kg o dată pe săptămână timp de 48 de săptămâni pentru genotipurile 1/4/6; 24 de săptămâni pentru genotipul 2/3) plus ribavirină (între 800 și 1 400 mg, pe cale orală, în două prize)

^c Numărul țintă de trombocite a fost ≥ 90 000/μl pentru ENABLE 1 și ≥ 100 000/μl pentru ENABLE 2. În ENABLE 1, 682 pacienți au fost randomizați în faza de tratament antiviral; cu toate acestea, 2 pacienți și-au retras ulterior consimțământul înainte de a li se administra terapia antivirală.

^d Valoarea p <0,05 pentru eltrombopag comparativ cu placebo

^e 64% dintre pacienții care au participat la studiile ENABLE 1 și ENABLE 2 aveau genotipul 1

^f Analize post-hoc

Alte constatări secundare ale studiilor au inclus următoarele; semnificativ mai puțini pacienți tratați cu eltrombopag au întrerupt prematur terapia antivirală, comparativ cu placebo (45% vs 60%, $p < 0,0001$). Un procent mai mare de pacienți tratați cu eltrombopag nu au necesitat nicio scădere a dozei antivirale, comparativ cu placebo (45% versus 27%). Tratamentul cu eltrombopag a întârziat și a redus numărul de scăderi a dozelor de peginterferon.

Anemia aplastică severă

Eltrombopag a fost studiat în cadrul unui studiu deschis, monocentric, cu braț unic de tratament, la 43 pacienți cu anemie aplastică severă, cu trombocitopenie refractară după minimum o terapie imunosupresoare anterioară (TIS) și cu număr al trombocitelor $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

S-a considerat că cei mai mulți dintre pacienți, 33 (77%), au prezentat „boală refractară primară”, definită ca absența oricărui răspuns adecvat anterior la TIS pentru orice tip de celule sanguine. Restul de 10 pacienți au prezentat un răspuns trombocitar insuficient la terapiile anterioare. La toți cei 10 pacienți s-au administrat minimum 2 scheme anterioare TIS, iar la 50% s-au administrat minimum 3 scheme anterioare TIS. Au fost excluși pacienții diagnosticați cu anemie Fanconi, cu infecție care nu a răspuns la terapia adecvată și cei cu hemoglobinurie paroxistică nocturnă cu dimensiunea clonelor de neutrofile de $\geq 50\%$.

La momentul inițial, numărul median al trombocitelor a fost de $20\ 000/\mu\text{l}$, valoarea hemoglobinei a fost de $8,4\ \text{g/dl}$, NAN (numărul absolut de neutrofile) a fost de $0,58 \times 10^9/\text{l}$ și numărul absolut de reticulocite a fost de $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Optzeci și șase de procente dintre pacienți au fost dependenți de transfuzii cu masă eritocitară, iar 91% au fost dependenți de transfuzii cu masă trombocitară. Cei mai mulți dintre pacienți (84%) utilizaseră minimum 2 tratamente imunosupresoare anterioare. Trei pacienți au prezentat anomalii citogenetice la momentul inițial.

Obiectivul final principal a fost răspunsul hematologic evaluat după 12 luni de tratament cu eltrombopag. Răspunsul hematologic a fost definit ca întrunirea unuia sau mai multora dintre următoarele criterii: 1) creștere a numărului de trombocite cu $20\ 000/\mu\text{l}$ peste valoarea inițială sau număr stabil de trombocite, fără dependență de transfuzii timp de minimum 8 săptămâni; 2) creștere a valorii hemoglobinei cu $> 1,5\ \text{g/dl}$ sau reducerea cu ≥ 4 unități a transfuziilor cu masă eritocitară timp de 8 săptămâni consecutive; 3) creștere a numărului absolut de neutrofile cu 100% sau o creștere a NAN $> 0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Rata de răspuns hematologic a fost de 40% (17/43 pacienți; ÎI 95% 25, 56), cele mai multe au fost răspunsuri la nivelul unui singure linii celulare (13/17, 76%) în timp ce, în săptămâna 12, au existat 3 răspunsuri la nivelul a două linii celulare și 1 răspuns la nivelul a trei linii celulare. Administrarea eltrombopag a fost întreruptă după 16 săptămâni dacă nu a fost observat niciun răspuns hematologic sau independența de transfuzii. Pacienții care au răspuns au continuat terapia într-o fază de prelungire a studiului. Un total de 14 pacienți au intrat în faza de prelungire a studiului. Nouă dintre acești pacienți au obținut un răspuns la nivelul mai multor linii celulare, 4 dintre cei 9 au continuat tratamentul și 5 au redus treptat tratamentul cu eltrombopag și au menținut răspunsul (urmărire mediană: 20,6 luni, interval: 5,7 la 22,5 luni). Restul de 5 pacienți au întrerupt tratamentul, trei din cauza recidivei la vizita din luna 3 a fazei de prelungire.

În timpul tratamentului cu eltrombopag 59% (23/39) dintre pacienți au devenit independenți de transfuziile cu masă trombocitară (28 zile fără transfuzii cu masă trombocitară) și 27% (10/37) au devenit independenți de transfuziile cu masă eritocitară (56 zile fără transfuzii cu masă eritocitară). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 27 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă trombocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 287 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care nu au răspuns la tratament a fost de 29 zile (mediană). Cea mai lungă perioadă fără transfuzii cu masă eritocitară la pacienții care au răspuns la tratament a fost de 266 zile (mediană).

Peste 50% dintre pacienții care au răspuns la tratament, care erau dependenți de transfuzii la momentul inițial, au prezentat o reducere $> 80\%$ a necesarului de transfuzii cu masă trombocitară și masă eritocitară comparativ cu momentul inițial.

Rezultatele preliminare ale unui studiu de susținere (Study ELT116826), un studiu în curs, nerandomizat, de fază II, cu braț unic de tratament, deschis, la pacienți refractari cu AAS, au fost conforme. Datele sunt limitate la 21 din 60 pacienți programați, cu răspunsuri hematologice raportate la 52% dintre pacienți în 6 luni. Răspunsurile la nivelul mai multor linii celulare au fost raportate la 45% dintre pacienți.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Farmacocinetică

Datele privind concentrația plasmatică a eltrombopag în funcție de timp, colectate de la 88 pacienți cu TIP în studiile TRA100773A și TRA100773B au fost combinate cu datele de la 111 adulți sănătoși într-o analiză populațională de farmacocinetică (FC). Sunt prezentate valorile estimate ale $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pentru eltrombopag la pacienții cu TIP (Tabelul 9).

Tabelul 9 Media geometrică (intervale de încredere 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici la starea de echilibru a eltrombopag la adulți cu TIP

Doza eltrombopag, o dată pe zi	N	ASC (0- τ) ^a $\mu\text{g}\cdot\text{or}\ddot{\text{a}}/\text{ml}$	C_{max} ^a , $\mu\text{g}/\text{ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18, 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73, 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0, 14,5)

^a $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pe baza valorilor estimate post-hoc.

Datele privind curba concentrației plasmatică în funcție de timp pentru eltrombopag, colectate de la 590 de pacienți cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III - TPL103922/ENABLE 1 și TPL108390/ENABLE 2 au fost combinate cu datele de la pacienții cu infecție VHC înrolați în studiul de fază II - TPL102357 și de la subiecți adulți sănătoși într-o analiză farmacocinetică populațională. Estimările C_{max} și $ASC_{(0-\tau)}$ pentru eltrombopag la pacienții cu infecție VHC înrolați în studiile de fază III sunt prezentate pentru fiecare doză studiată în Tabelul 10.

Tabelul 10 Media geometrică (\bar{I} 95%) a parametrilor farmacocinetici plasmatici pentru eltrombopag la starea de echilibru la pacienți cu infecție VHC cronică

Doza eltrombopag, o dată pe zi	N	ASC (0- τ) ^a $\mu\text{g} \times \text{or}\ddot{\text{a}}/\text{ml}$	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
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)

Date prezentate ca medie geometrică (\bar{I} 95%).

$ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} pe baza estimărilor post-hoc de farmacocinetică populațională la cea mai mare doză din datele pentru fiecare pacient.

Absorbție și biodisponibilitate

Eltrombopag este absorbit cu atingerea unei concentrații plasmatică maxime în 2 până la 6 ore după administrarea orală. Administrarea eltrombopag concomitent cu antiacide și cu alte produse care conțin cationi polivalenți, precum produse lactate și suplimente cu minerale, reduce semnificativ expunerea la eltrombopag (vezi pct. 4.2). Într-un studiu privind biodisponibilitatea relativă la adulți, eltrombopag pulbere pentru suspensie orală a determinat o valoare a $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatică cu 22% mai mare comparativ cu comprimatele filmate. Nu a fost stabilită biodisponibilitatea orală absolută a eltrombopag după administrarea la om. Pe baza excreției urinare și a metaboliților eliminați în materiile fecale, s-a estimat că absorbția orală a

componentelor medicamentului după administrarea unei doze unice de 75 mg eltrombopag soluție este de cel puțin 52%.

Distribuție

Eltrombopag are un grad mare de legare de proteinele plasmatică umane (>99,9%), predominant de albumină. Eltrombopag este un substrat pentru BCRP, nu însă și pentru glicoproteina P sau OATP1B1.

Metabolizare

Eltrombopag este metabolizat în principal prin clivare, oxidare și conjugare cu acid glucuronic, glutation sau cisteină. Într-un studiu cu marker radioactiv efectuat la om, eltrombopag a fost responsabil de aproximativ 64% din $ASC_{0-\infty}$ a radiocarbonului plasmatic. De asemenea, au fost detectați metaboliți minori obținuți prin glucuronoconjugare și oxidare. Studii *in vitro* sugerează că CYP1A2 și CYP2C8 sunt răspunzătoare pentru metabolizarea oxidativă a eltrombopag. Uridin difosfoglucuronil transferazele UGT1A1 și UGT1A3 sunt răspunzătoare pentru glucuronoconjugare, iar bacteriile din tractul gastro-intestinal inferior pot fi răspunzătoare pentru calea de clivare.

Eliminare

Eltrombopag absorbit este metabolizat extensiv. Calea predominantă de excreție a eltrombopag este prin materiile fecale (59%), 31% din doză fiind identificată în urină sub formă de metaboliți. În urină nu este detectat compusul părinte nemodificat (eltrombopag). Eltrombopag nemodificat excretat în materiile fecale reprezintă aproximativ 20% din doză. Timpul de înjumătățire plasmatică al eltrombopag este de aproximativ 21-32 ore.

Interacțiuni farmacocinetice

Conform unui studiu cu eltrombopag radiomarcant efectuat la om, glucuronoconjugarea joacă un rol minor în metabolizarea eltrombopag. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat UGT1A1 și UGT1A3 ca fiind enzimele răspunzătoare de glucuronoconjugarea eltrombopag. Eltrombopag a fost un inhibitor al unui număr de enzime UGT *in vitro*. Nu sunt anticipate interacțiuni medicamentoase semnificative clinic care să implice glucuronoconjugarea, ca urmare a contribuției limitate a fiecăreia dintre enzimele UGT la glucuronoconjugarea eltrombopag.

Aproximativ 21% din doza de eltrombopag ar putea fi supusă metabolizării oxidative. Studiile care au utilizat microzomi hepatici umani au identificat CYP1A2 și CYP2C8 ca fiind enzimele răspunzătoare pentru oxidarea eltrombopag. Eltrombopag nu inhibă și nici nu induce enzimele CYP conform datelor *in vivo* și *in vitro* (vezi pct. 4.5).

Studiile *in vitro* demonstrează că eltrombopag este un inhibitor al transportorului OATP1B1 și un inhibitor al transportorului BCRP și că eltrombopag a crescut expunerea la rosuvastatină, substrat standard pentru OATP1B1 și BCRP, într-un studiu clinic privind interacțiunile medicamentoase (vezi pct. 4.5). În studiile clinice cu eltrombopag, se recomandă o reducere cu 50% a dozei de statine.

Eltrombopag este chelat de cationi polivalenți, precum fier, calciu, magneziu, aluminiu, seleniu și zinc (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Studiile *in vitro* au demonstrat că eltrombopag nu este un substrat pentru polipeptida transportoare a anionilor organici, OATP1B1, ci este un inhibitor al acestui transportor (valoare CI_{50} de 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). Studiile *in vitro* au demonstrat, de asemenea, că eltrombopag este un substrat al proteinei rezistente la cancerul mamar (BCRP) și un inhibitor al acesteia (valoare CI_{50} de 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență renală. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 32% până la 36% mai mică la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată și cu 60% mai mică la

pacienții cu insuficiență renală severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență renală și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatic. Pacienții cu insuficiență renală trebuie să utilizeze eltrombopag cu precauție și sub monitorizare atentă, de exemplu prin determinarea creatininei serice și/sau analiza urinei (vezi pct. 4.2). Eficacitatea și siguranța eltrombopag nu au fost stabilite la pacienți atât cu insuficiență renală moderată spre severă și cu insuficiență hepatică.

Insuficiență hepatică

Farmacocinetica eltrombopag a fost studiată după administrarea eltrombopag la pacienți adulți cu insuficiență hepatică. După administrarea unei singure doze de 50 mg, $ASC_{0-\infty}$ a eltrombopag a fost cu 41% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și cu 80% până la 93% mai mare la pacienții cu insuficiență hepatică moderată până la severă, comparativ cu voluntarii sănătoși. A existat o variabilitate substanțială și o suprapunere semnificativă între nivelurile concentrației la pacienții cu insuficiență hepatică și voluntarii sănătoși. Nu au fost măsurate concentrațiile de eltrombopag nelegat (activ) pentru acest medicament cu grad mare de legare de proteinele plasmatic.

Influența insuficienței hepatice asupra farmacocineticii eltrombopag după administrare repetată a fost evaluată pe baza unei analize farmacocinetice populaționale la 28 de adulți sănătoși și la 714 pacienți cu insuficiență hepatică (673 pacienți cu infecție VHC și 41 pacienți cu boală hepatică cronică de etiologie diferită). Dintre cei 714 pacienți, 642 aveau insuficiență hepatică ușoară, 67 aveau insuficiență hepatică moderată, iar 2 aveau insuficiență hepatică severă. Comparativ cu voluntarii sănătoși, pacienții cu insuficiență hepatică ușoară au avut valori plasmatic ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 111% mai mari (Î 95%: între 45% și 283%), iar pacienții cu insuficiență hepatică moderată au avut valori plasmatic ale $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 183% mai mari (Î 95%: între 90% și 459%).

De aceea, eltrombopag nu trebuie administrat pacienților cu TIP cu insuficiență hepatică (scor Child- Pugh ≥ 5), cu excepția cazului în care beneficiul așteptat depășește riscul identificat de tromboză venoasă portală (vezi pct. 4.2 și 4.4). La pacienții cu VHC se recomandă inițierea terapiei cu eltrombopag la o doză de 25 mg administrată o dată pe zi (vezi pct. 4.2).

Rasă

Influența originii din Asia de Est asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (31 est-asiatici) și 88 pacienți cu TIP (18 est-asiatici). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții est-asiatici (chinezi, taiwanezi și coreeni) cu TIP au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 49% mai mari comparativ cu pacienții de altă origine decât asiatică și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Influența originii din Asia de Est/Sud-Est asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (145 pacienți de origine est-asiatică și 69 de origine sud-est-asiatică). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională farmacocinetică, pacienții din Asia de Est/Asia de Sud-Est au avut valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag cu aproximativ 55% mai mari comparativ cu pacienții de altă rasă și care au fost predominant caucazieni (vezi pct. 4.2).

Sex

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 111 adulți sănătoși (14 femei) și 88 pacienți cu TIP (57 femei). Pe baza valorilor estimate derivate din analiza populațională de farmacocinetică, pacienții de sex feminin cu TIP au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 23% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin, fără ajustări pentru diferențele de greutate corporală.

Influența sexului asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 635 pacienți cu VHC (260 femei). Pe baza valorilor estimate, pacienții de sex feminin cu VHC au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții de sex masculin.

Vârsta

Influența vârstei asupra farmacocineticii eltrombopag a fost evaluată pe baza unei analize populaționale de farmacocinetică la 28 pacienți sănătoși, 673 pacienți cu VHC și 41 pacienți cu afecțiuni hepatice cronice de etiologie diferită, cu vârsta cuprinsă între 19 și 74 de ani. Nu sunt disponibile date de FC privind utilizarea eltrombopag la pacienți cu vârsta ≥ 75 de ani. Pe baza valorilor estimate, pacienții vârstnici (≥ 65 de ani) au avut o $ASC_{(0-\tau)}$ a eltrombopag cu aproximativ 41% mai mare comparativ cu pacienții mai tineri (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani)

Farmacocinetica eltrombopag a fost evaluată la 168 pacienți copii și adolescenți cu TIP, cărora li s-au administrat doze o dată pe zi, în două studii, TRA108062/PETIT și TRA115450/PETIT-2. Clearance-ul plasmatic aparent al eltrombopag după administrarea orală (Cl/F) a crescut odată cu greutatea corporală. Efectele rasei și sexului asupra Cl/F estimat al eltrombopag au corespuns la pacienții copii și adolescenți cu cele la pacienții adulți. Pacienții copii și adolescenți, cu TIP, de origine din Asia de Est/Sud-Est, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 43% comparativ cu cele ale pacienților care nu sunt originari din Asia. Pacienții copii și adolescenți, de sex feminin, cu TIP, au prezentat valori $ASC_{(0-\tau)}$ ale eltrombopag mai mari cu aproximativ 25% comparativ cu cele ale pacienților de sex masculin.

Parametrii farmacocinetici ai eltrombopag la pacienți copii și adolescenți, cu TIP, sunt prezentați în Tabelul 11.

Tabelul 11 Media geometrică (Î 95%) a parametrilor farmacocinetici ai eltrombopag la starea de echilibru, la pacienți copii și adolescenți cu TIP (schemă de dozare de 50 mg o dată pe zi)

Vârsta	C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	$ASC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g} \times \text{oră/ml}$)
12 până la 17 ani (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 până la 11 ani (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 până la 5 ani (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Date prezentate ca medie geometrică (Î 95%). $ASC_{(0-\tau)}$ și C_{max} bazate pe estimări farmacocinetice post-hoc

5.3 Date preclinice de siguranță

Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate

Eltrombopag nu stimulează producerea de trombocite la șoarece, șobolan sau câine ca urmare a specificității unice a receptorului TPO. De aceea, datele de la aceste modele animale nu reflectă întru totul potențialele reacții adverse asociate farmacologiei eltrombopag la om, incluzând studiile asupra funcției de reproducere și carcinogenității.

La rozătoare a fost decelată cataractă asociată tratamentului, dependentă de timp și doză. La o expunere de ≥ 6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți adulți cu VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoareci după 6 săptămâni și la șobolani după 28 săptămâni de administrare. La o expunere de ≥ 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la o expunere de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC, cataracta a fost observată la șoarece după 13 săptămâni și la șobolan după 39 de săptămâni de administrare. A fost observată opacitate oculară (nu s-a efectuat analiză histologică) la doze netolerate la șobolani tineri, înainte de înțarcare, care au fost expuși în zilele 4-32 (vârsta echivalentă, cu aproximație, vârstei de 2 ani la om, la sfârșitul perioadei de administrare a dozei), la administrarea unei doze de 9 ori expunerea clinică maximă la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, la doze de 75 mg/zi, în funcție de ASC. Totuși, nu s-a observat apariția cataractei la șobolani tineri cărora li s-au administrat doze tolerate care reprezintă de 5 ori expunerea clinică la om, la pacienții copii și adolescenți cu TIP, în funcție de ASC.

Cataracta nu a fost observată la câinii adulți după 52 de săptămâni de administrare (la de 2 ori expunerea clinică la om la pacienți cu TIP adulți sau copii și adolescenți la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi pe baza ASC).

În studii cu durata de până la 14 zile la șoarece și șobolan, la expuneri care au fost în general asociate cu morbiditate și mortalitate, a fost observată toxicitatea tubulară renală. De asemenea, toxicitatea tubulară a fost observată într-un studiu de carcinogenitate la nivelul cavității orale cu durata de 2 ani la șoarece, cu doze de 25, 75 și 150 mg/kg și zi. Efectele au fost mai puțin severe la doze mai mici și au fost caracterizate printr-un spectru de modificări regenerative. Expunerea la cea mai mică doză a fost de 1,2 sau 0,8 ori mai mare decât expunerea clinică la om, la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 0,6 ori mai mare decât expunerea clinică la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC. Nu au fost observate efecte renale la șobolani după 28 săptămâni sau la câini după 52 săptămâni la expuneri de 4 și 2 ori mai mari față de expunerea clinică la om la pacienți adulți cu TIP și de 3 și 2 ori expunerea clinică la om la pacienți copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi sau echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

La șoarece, șobolan și câine a fost observată degenerarea și/sau necroza hepatocitelor, adesea însoțită de creșterea valorilor serice ale enzimelor hepatice, la doze care au fost asociate cu morbiditate și mortalitate sau au fost slab tolerate. Nu au fost observate efecte hepatice după administrarea cronică la șobolani (28 săptămâni) și la câini (52 săptămâni) la expuneri de 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om, la pacienți adulți cu TIP și de 3 sau 2 ori expunerea clinică la om la pacienți copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mari sau echivalentă cu expunerile clinice la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

În studiile pe termen scurt au fost observate scăderea numărului de reticulocite și hiperplazia eritroidă medulară regenerativă (numai la șobolani), la doze slab tolerate de șobolani și câini (> 10 sau 7 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și > 4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Nu au fost observate efecte asupra masei eritrocitare sau a numărului de reticulocite după administrarea timp de până la 28 de săptămâni la șobolani, 52 de săptămâni la câine și 2 ani la șoarece sau șobolan la doze maxime tolerate care au fost de 2 până la 4 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și ≤ 2 ori decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Într-un studiu de toxicitate cu durata de 28 săptămâni efectuat la șobolani, a fost observată hiperostoza endostală la o doză netolerată de 60 mg/kg și zi (de 6 sau 4 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). La șoarece sau șobolan, nu s-au observat modificări osoase după expunere pe toată durata vieții (2 ani), expunere de 4 ori sau de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC.

Carcinogenitate și mutagenitate

Eltrombopag nu a fost carcinogen la șoarece în doze de până la 75 mg/kg și zi sau la șobolan în doze de până la 40 mg/kg și zi (expuneri de până la 4 sau 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Eltrombopag nu a fost mutagen sau clastogen într-un test de mutație bacteriană sau în două teste *in vivo* la șobolan (pe micronuclei și sinteză neprogramată de ADN, la o expunere de 10 ori sau 8 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 7 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza C_{max}). *In vitro*, în testul limfomului la șoarece, eltrombopag a fost pozitiv la limită (o creștere de <3 ori a frecvenței mutației). Aceste rezultate *in vitro* și *in vivo* sugerează că eltrombopag nu ridică problema unui risc genotoxic la om.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la femele, dezvoltarea embrionară incipientă sau dezvoltarea embriofetală la șobolan în doze de până la 20 mg/kg și zi (de 2 ori mai mari decât expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți (12-17 ani) cu TIP la doza de 75 mg/zi și echivalentă cu expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). De asemenea, nu a existat un efect asupra dezvoltării embriofetale la iepure, la doze de până la 150 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 0,3-0,5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). Cu toate acestea, la o doză toxică pentru mamă de 60 mg/kg și zi (de 6 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) la șobolani, tratamentul cu eltrombopag a fost asociat cu letalitate embrionară (creștere a numărului de sarcini pierdute pre- și post-implantare), cu reducerea greutatei corporale fetale și a uterului gravid într-un studiu de fertilitate la femele și cu o incidență mică a coastelor cervicale și cu greutate corporală fetală scăzută, într-un studiu privind dezvoltarea embriofetală. Eltrombopag se va utiliza în timpul sarcinii doar dacă beneficiul preconizat justifică riscul potențial pentru făt (vezi pct. 4.6). Eltrombopag nu a afectat fertilitatea la șobolani masculi în doze de până la 40 mg/kg și zi, doza maximă testată (de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 2 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În studiul privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolan, nu au existat reacții adverse asupra sarcinii, parturii sau lactației la șobolani femele F0 la doze non-toxice pentru mamă (10 și 20 mg/kg și zi) și nici efecte asupra creșterii, dezvoltării, funcției neurocomportamentale sau de reproducere a puilor (F1). Eltrombopag a fost decelat în plasma tuturor puilor de șobolan F1 pe întreaga durată de 22 de ore de recoltare a probelor după administrarea medicamentului la femelele F0, sugerând că expunerea puilor de șobolan la eltrombopag s-a făcut probabil prin alăptare.

Fototoxicitate

Studii *in vitro* cu eltrombopag sugerează un risc potențial de fototoxicitate; totuși, la rozătoare nu au existat dovezi de fototoxicitate cutanată (de 10 sau 7 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 5 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC) sau de fototoxicitate oculară (de ≥ 4 ori expunerea clinică la om la pacienți adulți sau copii și adolescenți cu TIP la doza de 75 mg/zi și de 3 ori mai mare decât expunerea clinică la om la pacienți cu infecție VHC la doza de 100 mg/zi, pe baza ASC). În plus, un studiu de farmacologie clinică la 36 de pacienți a demonstrat faptul că fotosensibilitatea nu a crescut în urma administrării unei doze de 75 mg eltrombopag. Acest lucru a fost determinat cu ajutorul unui indice fototoxic întârziat. Cu toate acestea, un risc potențial de fotoalergie nu poate fi exclus, deoarece nu au fost efectuate studii preclinice specifice.

Studii la animalele tinere

La administrarea de doze netolerate la șobolan anterior întreruperii alăptării, au fost observate opacități oculare. La dozele tolerate, nu au fost observate opacități oculare (vezi subsecțiunea de mai sus „Siguranța farmacologică și toxicitatea la doze repetate”). În concluzie, având în vedere marjele de expunere în funcție de ASC, nu poate fi exclus un risc la apariție a cataractei asociate cu eltrombopag la pacienții copii și adolescenți. Nu există date la șobolani tineri care să sugereze un risc crescut de toxicitate la administrarea tratamentului cu eltrombopag la copii și adolescenți comparativ cu pacienții adulți cu TIP.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină

Manitol

Povidonă

Isomalt (E953)

Silicat de calciu

Stearat de magneziu

Filmul comprimatului

Hipromeloză

Dioxid de titan (E171)

Oxid roșu de fer (E172)

Oxid galben de fer (E172)

Triacetin

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Mining 25 mg, 50 mg comprimate filmate

Blistere din OPA/Al/PVC-Al ambalate în cutii cu 14, 28 sau 84 comprimate filmate, blistere cu doze unitare ambalate în cutii cu 14x1, 28x1 sau 84x1 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ZENTIVA k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10,

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15331/2024/01-06

15332/2024/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Martie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2024