

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eltrombopag Abdi 25 mg compresse rivestite con film
Eltrombopag Abdi 50 mg compresse rivestite con film
Eltrombopag Abdi 75 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eltrombopag Abdi 25 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg di eltrombopag.

Eltrombopag Abdi 50 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene eltrombopag olamina equivalente a 50 mg di eltrombopag.

Eltrombopag Abdi 75 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene eltrombopag olamina equivalente a 75 mg di eltrombopag.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Eltrombopag Abdi 25 mg compresse rivestite con film

Compressa marrone, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (7,5 mm) con impresso "E1" su un lato e liscia dall'altro.

Eltrombopag Abdi 50 mg compresse rivestite con film

Compressa marrone, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (10,7 mm) con impresso "E2" su un lato e liscia dall'altro.

Eltrombopag Abdi 75 mg compresse rivestite con film

Compressa bruno rossastra, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (12,1 mm) con impresso "E3" su un lato e liscia dall'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Eltrombopag Abdi è indicato per il trattamento di pazienti adulti con trombocitopenia immune primaria (ITP) che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Eltrombopag Abdi è indicato per il trattamento di pazienti pediatriche di età pari o superiore a 1 anno con trombocitopenia immune primaria (ITP) della durata di almeno 6 mesi dalla diagnosi e che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline) (vedere paragrafi 4.2 e 5.1)

Eltrombopag Abdi è indicato in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) per il trattamento della trombocitopenia, quando il grado di trombocitopenia è il principale fattore che impedisce l'inizio o limita la possibilità di mantenere una terapia ottimale a base di interferone (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con eltrombopag deve essere avviato da un medico e rimanere sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle malattie ematologiche o nella gestione dell'epatite cronica C e delle sue complicanze.

Posologia

Il dosaggio richiesto di eltrombopag deve essere personalizzato in base alla conta piastrinica del paziente. L'obiettivo del trattamento con eltrombopag non deve essere la normalizzazione della conta piastrinica.

Eltrombopag è disponibile sotto forma di polvere per sospensione orale con altri nomi commerciali. La polvere per sospensione orale può portare ad una più elevata esposizione a eltrombopag rispetto alla formulazione in compresse (vedere paragrafo 5.2). Nel passaggio tra la formulazione in compresse a quella in polvere per sospensione orale, la conta piastrinica deve essere monitorata settimanalmente per 2 settimane.

Trombocitopenia immune (primaria)

Deve essere utilizzata la dose più bassa di eltrombopag per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{l}$. Gli aggiustamenti della dose sono basati sulla risposta della conta piastrinica. Eltrombopag non deve essere usato per normalizzare la conta piastrinica. Negli studi clinici, la conta piastrinica aumentava generalmente entro 1-2 settimane dopo l'inizio di eltrombopag e diminuiva entro 1-2 settimane dopo l'interruzione.

Adulti e popolazione pediatrica di età compresa tra 6 e 17 anni

La dose iniziale raccomandata di eltrombopag è di 50 mg una volta al giorno. Per i pazienti di origine est/sud-est asiatica, il trattamento con eltrombopag deve essere iniziato alla dose ridotta di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica di età compresa tra 1 e 5 anni

La dose iniziale raccomandata di eltrombopag è di 25 mg una volta al giorno.

Monitoraggio e modifica della dose

Dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag, la dose deve essere regolata per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{L}$ necessaria per ridurre il rischio di sanguinamento. Non deve essere superata la dose giornaliera di 75 mg.

I parametri ematochimici e di funzionalità epatica devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con eltrombopag ed il regime posologico di eltrombopag deve essere modificato in base alla conta piastrinica come riportato nella Tabella 1. Durante la terapia con eltrombopag, deve essere valutato settimanalmente l'emocromo completo, comprensivo di conta piastrinica e di striscio di sangue periferico, fino al raggiungimento di una conta piastrinica stabile ($\geq 50\,000/\mu\text{l}$ per almeno 4 settimane). Successivamente l'emocromo completo, comprensivo di conta piastrinica e di striscio di sangue periferico deve essere effettuato mensilmente.

Tabella 1 Modifiche della dose di eltrombopag nei pazienti ITP

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
$< 50\,000/\mu\text{L}$ dopo almeno 2 settimane di terapia	Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 75 mg al giorno*.
da $\geq 50\,000/\mu\text{L}$ a $\leq 150\,000/\mu\text{L}$	Usare la dose più bassa di eltrombopag e/o un trattamento della ITP concomitante per mantenere una conta piastrinica che eviti o riduca i sanguinamenti.

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
da >150 000/ μ L a \leq 250 000/ μ L	Ridurre la dose giornaliera di 25 mg. Attendere 2 settimane per stabilire gli effetti di questa modifica della dose e di tutte le successive♦.
>250 000/ μ L	Interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana. Una volta che la conta piastrinica è \leq 100 000/ μ L, iniziare nuovamente la terapia con la dose giornaliera ridotta di 25 mg.

* Per i pazienti che assumono eltrombopag 25 mg una volta ogni due giorni, aumentare la dose a 25 mg una volta al giorno.

♦ Per i pazienti che assumono eltrombopag 25 mg una volta al giorno, occorre considerare il dosaggio di 12,5 mg una volta al giorno o in alternativa una dose di 25 mg una volta ogni due giorni.

Eltrombopag può essere somministrato in aggiunta ad altri medicinali per la ITP. Il regime posologico dei medicinali concomitanti per il trattamento della ITP deve essere modificato, come clinicamente appropriato, per evitare aumenti eccessivi della conta piastrinica durante la terapia con eltrombopag.

È necessario attendere almeno 2 settimane per vedere l'effetto di qualsiasi variazione della dose sulla risposta piastrinica del paziente prima di considerare un'altra modifica della dose.

La modifica standard della dose di eltrombopag, sia in riduzione che in aumento, deve essere di 25 mg una volta al giorno.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con eltrombopag deve essere interrotto se la conta piastrinica non aumenta fino ad un livello sufficiente ad evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo 4 settimane di terapia con 75 mg di eltrombopag una volta al giorno.

I pazienti devono essere sottoposti periodicamente a valutazione clinica e la prosecuzione del trattamento deve essere decisa dal medico su base individuale. Nei pazienti non splenectomizzati questa deve includere una valutazione relativa alla splenectomia. La ricomparsa della trombocitopenia è possibile con l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Trombocitopenia associata a epatite C cronica (HCV)

Quando eltrombopag è somministrato in associazione con antivirali, si deve fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei rispettivi medicinali somministrati in concomitanza per quanto riguarda i dettagli esaurienti delle informazioni rilevanti di sicurezza e delle controindicazioni.

Negli studi clinici, la conta piastrinica generalmente ha iniziato ad aumentare entro 1 settimana dall'inizio di eltrombopag. Lo scopo del trattamento con eltrombopag deve essere quello di raggiungere il livello minimo della conta piastrinica necessario a iniziare la terapia antivirale, in aderenza alle raccomandazioni nella pratica clinica. Durante la terapia antivirale, lo scopo del trattamento deve essere quello di mantenere la conta piastrinica ad un livello che prevenga il rischio di complicanze emorragiche, normalmente intorno a 50 000 – 75 000/ μ L. Si deve evitare una conta piastrinica >75 000/ μ L. Deve essere utilizzata la più bassa dose di eltrombopag necessaria a raggiungere gli obiettivi. Le modifiche della dose sono basate sulla risposta della conta piastrinica.

Regime posologico iniziale

Eltrombopag deve essere iniziato alla dose di 25 mg una volta al giorno. Non è necessaria alcuna modifica della dose per i pazienti con epatite cronica da HCV di origine est/sud-est Asiatica o per i pazienti con compromissione epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

Monitoraggio e aggiustamento della dose

La dose di eltrombopag deve essere modificata con incrementi di 25 mg ogni 2 settimane al fine di

raggiungere la conta piastrinica target richiesta per iniziare la terapia antivirale. La conta piastrinica deve essere monitorata ogni settimana prima di iniziare la terapia antivirale. All'inizio della terapia antivirale la conta piastrinica può ridursi, pertanto devono essere evitate modifiche immediate della dose di eltrombopag (vedere Tabella 2).

Durante la terapia antivirale, la dose di eltrombopag deve essere modificata come necessario per evitare riduzioni della dose di peginterferone dovute a riduzioni della conta piastrinica che possano esporre il paziente al rischio di sanguinamento (vedere Tabella 2). La conta piastrinica deve essere controllata settimanalmente durante la terapia antivirale fino al raggiungimento di una conta piastrinica stabile, normalmente intorno a 50 000-75 000/ μ L. In seguito si deve effettuare mensilmente l'emocromo completo, comprensivo di conta piastrinica e striscio di sangue periferico. Devono essere considerate riduzioni della dose di 25 mg sulla dose giornaliera se la conta piastrinica supera l'obiettivo richiesto. Si raccomanda di attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questo e di qualsiasi successivo aggiustamento della dose.

Non deve essere superata la dose di 100 mg di eltrombopag una volta al giorno.

Tabella 2 Modifica della dose di eltrombopag nei pazienti con epatite cronica da HCV durante la terapia antivirale

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
<50 000/ μ L dopo almeno 2 settimane di terapia	Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 100 mg al giorno.
da \geq 50 000/ μ L a \leq 100 000/ μ L	Usare la dose piú bassa di eltrombopag necessaria per evitare riduzioni della dose di peginterferone.
da >100 000/ μ L a \leq 150 000/ μ L	Ridurre la dose giornaliera di 25 mg. Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questa modifica della dose e di tutte le successive*.
>150 000/ μ L	Interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana. Una volta che la conta piastrinica è \leq 100 000/ μ L, iniziare nuovamente la terapia alla dose giornaliera ridotta di 25 mg*.

* Nei pazienti che assumono 25 mg di eltrombopag una volta al giorno, si deve considerare di iniziare di nuovo il trattamento alla dose di 25 mg a giorni alterni.

♦ All'inizio della terapia antivirale la conta piastrinica può diminuire, pertanto si devono evitare le riduzioni immediate della dose di eltrombopag.

Interruzione del trattamento

Il trattamento con eltrombopag deve essere interrotto se dopo 2 settimane di terapia a 100 mg il livello della conta piastrinica richiesto per iniziare la terapia antivirale non è stato raggiunto.

Se non altrimenti giustificato, il trattamento con eltrombopag deve essere concluso quando la terapia antivirale è sospesa. Necessitano di interruzione del trattamento anche risposte eccessive della conta piastrinica o importanti anomalie dei test di funzionalità epatica.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. I pazienti con funzionalità renale compromessa devono usare eltrombopag con cautela e sotto un attento monitoraggio, ad esempio effettuando il controllo della creatinina sierica e/o effettuando le analisi delle urine (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con compromissione epatica (punteggio Child-Pugh \geq 5) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta (vedere paragrafo 4.4).

Se l'uso di eltrombopag è considerato necessario per pazienti affetti da ITP con compromissione epatica, la dose iniziale deve essere di 25 mg una volta al giorno. Dopo aver iniziato la somministrazione della dose di eltrombopag nei pazienti con compromissione epatica, deve essere rispettato un intervallo di 3 settimane prima di aumentare la dose.

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose per i pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV e compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh ≤ 6). I pazienti con epatite cronica da HCV con compromissione epatica devono iniziare eltrombopag alla dose di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2). Dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag nei pazienti con compromissione epatica deve essere rispettato un intervallo di 2 settimane prima di aumentare la dose.

Vi è un aumentato rischio di eventi avversi, inclusi scompenso epatico ed eventi tromboembolici (ETE), nei pazienti trombocitopenici con malattia epatica cronica avanzata, trattati con eltrombopag sia in preparazione di procedure invasive sia nei pazienti con epatite cronica da HCV in trattamento con terapia antivirale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Anziani

Vi sono dati limitati sull'uso di eltrombopag in pazienti con ITP di età pari o superiore a 65 anni e nessuna esperienza clinica in pazienti con ITP di età superiore a 85 anni. Negli studi clinici con eltrombopag, non sono state osservate nel complesso differenze clinicamente significative nella sicurezza di eltrombopag tra pazienti con almeno 65 anni e pazienti più giovani. Altre esperienze cliniche riportate non hanno identificato differenze nelle risposte tra pazienti anziani e giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità di alcuni soggetti più anziani (vedere paragrafo 5.2).

Vi sono dati limitati sull'uso di eltrombopag nei pazienti con epatite cronica da HCV di età superiore a 75 anni. Si deve usare cautela in questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti est/sud-est asiatici

Nei pazienti adulti e pediatrici di origine est/sud-est asiatica, inclusi quelli con compromissione epatica, eltrombopag deve essere iniziato alla dose di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Si deve continuare a controllare la conta piastrinica del paziente e a seguire i criteri standard per ulteriori modifiche della dose.

Popolazione pediatrica

Eltrombopag Abdi non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 1 anno con ITP a causa dell'insufficienza di dati sulla sicurezza ed efficacia. La sicurezza e l'efficacia di eltrombopag nei bambini ed adolescenti (<18 anni) con HCV cronica correlata a trombocitopenia non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere assunte almeno due ore prima o quattro ore dopo l'assunzione di qualsiasi prodotto come antiacidi, prodotti caseari (o altri prodotti alimentari contenenti calcio), o supplementi minerali contenenti cationi polivalenti (ad esempio ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco) (vedere paragrafi 4.5 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad eltrombopag o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Vi è un aumentato rischio di reazioni avverse, che includono scompenso epatico potenzialmente fatale ed eventi tromboembolici, nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV con malattia epatica cronica avanzata, definita da bassi livelli di albumina ≤ 35 g/L o da un punteggio di Model for End Stage Liver Disease (MELD) ≥ 10 , quando trattati con eltrombopag in associazione con una terapia a base di interferone. Inoltre, i benefici del trattamento in termini di proporzione di pazienti che raggiunge la risposta virologica sostenuta (SVR) in confronto al placebo sono stati modesti in questi pazienti (specialmente per quelli con albumina al basale ≤ 35 g/L) in confronto al gruppo complessivo. Il trattamento con eltrombopag in questi pazienti deve essere iniziato solo da medici esperti nel trattamento di epatite cronica da HCV avanzata, e solo quando i rischi di trombocitopenia o della sospensione della terapia antivirale necessitano un intervento. Se il trattamento viene considerato clinicamente indicato, è richiesto un attento

Associazione con agenti antivirali ad azione diretta

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nell'associazione con agenti antivirali ad azione diretta approvati per il trattamento dell'infezione cronica da epatite C.

Rischio di epatotossicità

La somministrazione di eltrombopag può causare anomalie della funzionalità epatica e epatotossicità severa, che possono essere pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.8).

L'alanina aminotrasferasi (ALT), l'aspartato aminotrasferasi (AST) e la bilirubina sieriche devono essere misurate prima di iniziare eltrombopag, ogni 2 settimane durante la fase di aggiustamento della dose e mensilmente dopo aver raggiunto una dose stabile. Eltrombopag inibisce l'UDP-glucosil-transferasi (UGT) 1A1 e il polipeptide trasportatore organico anionico (OATP) 1B1, ciò può portare a iperbilirubinemia indiretta. Se la bilirubina è elevata, si deve eseguire il frazionamento. Le anomalie nei test sierici di funzionalità epatica devono essere valutate ripetendo il test entro 3-5 giorni. Se le anomalie sono confermate, i test sierici di funzionalità epatica devono essere monitorati fino a quando le anomalie si risolvono, si stabilizzano o ritornano ai livelli basali. La somministrazione di eltrombopag deve essere interrotta se i livelli di ALT aumentano (≥ 3 volte il limite superiore della norma [x ULN] nei pazienti con funzionalità epatica normale, o ≥ 3 volte il basale o > 5 volte l'ULN, quale che sia il più basso, nei pazienti con innalzamento pre-trattamento delle transaminasi) e sono:

- progressivi, o
- persistenti per ≥ 4 settimane, o
- accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, oppure
- accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o da evidenze di scompenso epatico.

È richiesta cautela quando si somministra eltrombopag a pazienti con malattia epatica. Nei pazienti con ITP si deve utilizzare una dose iniziale di eltrombopag più bassa. È richiesto un attento monitoraggio quando viene somministrato a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2).

Scompenso epatico (utilizzo con interferone)

Scompenso epatico nei pazienti con epatite C cronica: è richiesto il monitoraggio in pazienti con bassi livelli di albumina (≤ 35 g/L) o con punteggio MELD al basale ≥ 10 .

I pazienti con epatite cronica da HCV e con cirrosi epatica possono essere a rischio di scompenso epatico quando ricevono terapia con interferone alfa. In due studi clinici controllati nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV, si è verificato scompenso epatico (ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici, peritonite batterica spontanea) più frequentemente nel braccio eltrombopag (11%) rispetto al braccio placebo (6%). Nei pazienti con bassi livelli di albumina (≤ 35 g/L) o con un punteggio MELD ≥ 10 al basale, vi è stato un aumento del rischio di scompenso epatico 3 volte maggiore e un aumento del rischio di eventi avversi fatali in confronto a quelli con malattia epatica meno avanzata. Inoltre, i benefici del trattamento in termini di percentuale di

raggiungimento di SVR in confronto a placebo sono stati modesti in questi pazienti (specialmente per quelli con albumina al basale ≤ 35 g/L) in confronto al gruppo complessivo. Eltrombopag deve essere somministrato in questi pazienti solo dopo attenta considerazione dei benefici attesi in confronto ai rischi. I pazienti con queste caratteristiche devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di scompenso epatico. Si deve fare riferimento al rispettivo Riassunto delle caratteristiche del prodotto di interferone per i criteri di interruzione. Eltrombopag deve essere interrotto se la terapia antivirale viene interrotta per scompenso epatico.

Complicanze trombotiche/tromboemboliche

In studi clinici controllati nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV che ricevevano una terapia a base di interferone (n=1 439), 38 pazienti su 955 (4%) trattati con eltrombopag e 6 pazienti su 484 (1%) del gruppo placebo hanno presentato ETE. Le segnalazioni di complicanze trombotiche/tromboemboliche includevano eventi sia venosi che arteriosi. La maggioranza di ETE erano non gravi e si risolvevano entro la fine dello studio. La trombosi della vena porta è stato il più comune ETE in entrambi i gruppi di trattamento (2% nei pazienti trattati con eltrombopag in confronto a <1% per il placebo). Non sono state osservate specifiche relazioni temporali tra l'inizio del trattamento e l'evento di ETE osservato. I pazienti con basso livello di albumina (≤ 35 g/L) o punteggio MELD ≥ 10 avevano un rischio di ETE 2 volte superiore rispetto ai pazienti con livelli di albumina più alti; quelli di età ≥ 60 anni avevano un rischio di ETE due volte superiore rispetto ai pazienti più giovani. Eltrombopag deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo attenta considerazione dei benefici attesi in confronto ai rischi. I pazienti devono essere attentamente monitorati per segni e sintomi di ETE.

Il rischio di ETE è risultato aumentato nei pazienti con malattia epatica cronica (*chronic liver disease*, CLD) trattati con eltrombopag 75 mg una volta al giorno per 2 settimane in preparazione a procedure invasive. Sei pazienti adulti su 143 (4%) con CLD che ricevevano eltrombopag hanno manifestato ETE (tutti a carico del sistema venoso portale) e due dei 145 pazienti (1%) del gruppo placebo hanno manifestato ETE (uno a carico del sistema venoso portale e un infarto miocardico). Cinque dei 6 pazienti trattati con eltrombopag hanno presentato complicanze trombotiche con una conta piastrinica $>200\ 000/\mu\text{L}$ ed entro 30 giorni dall'ultima dose di eltrombopag. Eltrombopag non è indicato nel trattamento della trombocitopenia nei pazienti con malattia epatica cronica in preparazione di procedure invasive.

Negli studi clinici con eltrombopag nella ITP sono stati osservati eventi tromboembolici con conte piastriniche basse e normali. Deve essere usata cautela quando si somministra eltrombopag a pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolismo, inclusi ma non limitati a fattori di rischio ereditari (ad esempio Fattore V di Leiden) o acquisiti (ad esempio deficit di ATIII, sindrome antifosfolipidica), età avanzata, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, neoplasie maligne, contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva, interventi chirurgici/traumi, obesità e fumo. La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente e deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con eltrombopag se la conta delle piastrine supera i livelli richiesti (vedere paragrafo 4.2). Il rapporto rischio-beneficio deve essere preso in considerazione nei pazienti a rischio di ETE di qualsiasi eziologia.

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con compromissione epatica (punteggio Child- Pugh ≥ 5) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta. Quando il trattamento viene considerato appropriato, è richiesta cautela se si somministra eltrombopag a pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Sanguinamento a seguito dell'interruzione di eltrombopag

È probabile che la trombocitopenia si presenti di nuovo nei pazienti affetti da ITP al momento dell'interruzione del trattamento con eltrombopag. A seguito dell'interruzione di eltrombopag, la conta piastrinica ritorna ai livelli iniziali entro 2 settimane nella maggior parte dei pazienti, ciò aumenta il rischio di sanguinamento e in alcuni casi può portare a sanguinamento. Questo rischio aumenta se il trattamento con eltrombopag è interrotto in presenza di anticoagulanti o antiaggreganti piastrinici. Si

raccomanda che, in caso di interruzione del trattamento con eltrombopag, di riprendere il trattamento della ITP secondo le attuali linee guida terapeutiche. La gestione medica aggiuntiva può includere l'interruzione della terapia anticoagulante e/o antiaggregante, l'inversione dell'anticoagulazione, o il supporto piastrinico. La conta piastrinica deve essere monitorata settimanalmente per 4 settimane dopo l'interruzione di eltrombopag.

Negli studi clinici nell'epatite cronica da HCV, è stata riportata una maggiore incidenza di sanguinamenti gastrointestinali, inclusi casi gravi e fatali, a seguito della interruzione di peginterferone, ribavirina, ed eltrombopag. A seguito della interruzione della terapia, i pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni o sintomi di sanguinamento gastrointestinale.

Formazione di reticolina nel midollo osseo e rischio di fibrosi del midollo osseo

Eltrombopag può aumentare il rischio di sviluppo o progressione di fibre di reticolina nel midollo osseo. La rilevanza di queste alterazioni, come per altri agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-R), non è stata ancora stabilita.

Prima di iniziare la somministrazione di eltrombopag, si deve esaminare attentamente lo striscio di sangue periferico per stabilire il livello di base delle anomalie morfologiche cellulari. Dopo l'identificazione di una dose stabile di eltrombopag, l'emocromo completo, con conta differenziale dei globuli bianchi, deve essere effettuato mensilmente. Se si osservano cellule immature o displastiche, è necessario esaminare lo striscio di sangue periferico per verificare la presenza di anomalie morfologiche nuove o in peggioramento (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o citopenia/e. Se il paziente sviluppa anomalie morfologiche nuove o in peggioramento o citopenia/e, si deve interrompere il trattamento con eltrombopag e prendere in considerazione una biopsia del midollo osseo, compresa la colorazione per la fibrosi.

Progressione della Sindrome Mielodisplastica (SMD) esistente

Esiste un rischio teorico che gli agonisti di TPO-R possano stimolare la progressione di neoplasie ematologiche esistenti come la SMD. Gli agonisti del TPO-R sono fattori di crescita che portano alla proliferazione e al differenziamento delle cellule progenitrici trombopoietiche, e produzione di piastrine. Il TPO-R è espresso prevalentemente sulla superficie delle cellule della linea mieloide.

Negli studi clinici condotti con un agonista del TPO-R in pazienti con SMD, sono stati osservati casi di aumento transitorio della conta delle cellule blastiche e sono stati riportati casi di progressione di malattia, da SMD a leucemia mieloide acuta (LMA).

La diagnosi di ITP o SAA nei pazienti adulti e anziani deve essere confermata escludendo altre patologie che presentano trombocitopenia, in particolare deve essere esclusa la diagnosi di SMD. Si deve prendere in considerazione di effettuare aspirato e biopsia midollare nel corso della malattia e del trattamento, particolarmente nei pazienti di età superiore ai 60 anni, con sintomi sistemici o segni anomali come l'aumento delle cellule blastiche periferiche.

L'efficacia e la sicurezza di eltrombopag non sono state stabilite nel trattamento della trombocitopenia dovuta alla SMD. Eltrombopag non deve essere utilizzato al di fuori degli studi clinici per il trattamento della trombocitopenia dovuta alla SMD.

Anomalie citogenetiche e progressione della SMD/LMA nei pazienti con SAA

È noto che possano svilupparsi anomalie citogenetiche in pazienti con SAA. Non è noto se eltrombopag aumenti il rischio di anomalie citogenetiche nei pazienti con SAA. Nello studio clinico di fase II nell'SAA refrattaria in cui eltrombopag è stato utilizzato ad una dose iniziale di 50 mg/die (aumentata ogni 2 settimane fino a un massimo di 150 mg/die) (ELT112523), l'incidenza di nuove anomalie citogenetiche è stata osservata nel 17,1% dei pazienti adulti [7/41 (di cui 4 presentavano alterazioni del cromosoma 7)]. Il tempo mediano durante lo studio per la comparsa di un'anomalia citogenetica è stato di 2,9 mesi.

Nello studio clinico di fase II nella SAA refrattaria in cui eltrombopag è stato somministrato alla dose di 150 mg/die (con modifiche della dose in base all'etnia o all'età come indicato) (ELT116826), l'incidenza di nuove anomalie citogenetiche è stata osservata nel 22,6% dei pazienti adulti [7/31 (dove 3 pazienti presentavano alterazioni del cromosoma 7). Tutti i 7 pazienti avevano valori citogenetici normali al basale. Sei pazienti avevano anomalia citogenetica al terzo mese di terapia con eltrombopag e un paziente aveva anomalia citogenetica al sesto mese.

Negli studi clinici con eltrombopag nell'SAA, nel 4% dei pazienti (5/133) è stata diagnosticata una SMD. Il tempo mediano alla diagnosi dall'inizio del trattamento con eltrombopag è stato di tre mesi.

Per i pazienti con SAA refrattari o fortemente pretrattati e sottoposti a precedente terapia immunosoppressiva, è consigliato l'esame del midollo osseo con aspirato per citogenetica prima di iniziare eltrombopag, a 3 mesi di trattamento e ogni 6 mesi successivamente. In caso di rilevazione di nuove anomalie citogenetiche, si deve valutare se è appropriato proseguire eltrombopag.

Alterazioni oculari

Cataratta è stata osservata negli studi tossicologici di eltrombopag nei roditori (vedere paragrafo 5.3). Negli studi clinici controllati nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV in terapia con interferone (n=1 439), è stata segnalata la progressione di una pre-esistente cataratta al basale o la comparsa di una nuova cataratta nell'8% del gruppo eltrombopag e nel 5% del gruppo placebo. Emorragie retiniche, soprattutto di Grado 1 o 2, sono state riportate nei pazienti con epatite cronica da HCV che ricevevano interferone, ribavirina ed eltrombopag (2% del gruppo eltrombopag e 2% del gruppo placebo). Le emorragie si sono verificate sulla superficie della retina (preretiniche), sotto la retina (subretiniche), o all'interno del tessuto retinico. Si raccomanda il monitoraggio oftalmologico di routine dei pazienti.

Prolungamento QT/QTc

Uno studio sul QTc in volontari sani a cui sono stati somministrati 150 mg di eltrombopag al giorno non ha mostrato un effetto clinicamente significativo sulla ripolarizzazione cardiaca. È stato riportato il prolungamento dell'intervallo QTc negli studi clinici in pazienti con ITP e in pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV. Il significato clinico di questi casi di prolungamento del QTc non è noto.

Perdita della risposta ad eltrombopag

Una perdita della risposta o un fallimento nel mantenere la risposta piastrinica al trattamento con eltrombopag entro l'intervallo di dosaggio raccomandato deve indurre a ricercare fattori causali, incluso un aumento della reticolina nel midollo osseo.

Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni per ITP sopra menzionate si applicano anche alla popolazione pediatrica.

Interferenze con esami di laboratorio

Eltrombopag è molto colorato e quindi può interferire con alcuni esami di laboratorio. Nei pazienti che assumono Eltrombopag sono state segnalate decolorazioni del siero e interferenze con i test della bilirubina totale e della creatinina. Se i risultati di laboratorio e le osservazioni cliniche non sono coerenti, ripetere il test con un altro metodo può aiutare a determinare la validità del risultato.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di eltrombopag su altri medicinali

Inibitori della HMG CoA riduttasi

La somministrazione a 39 soggetti adulti sani di eltrombopag 75 mg una volta al giorno per 5 giorni con una dose singola da 10 mg di rosuvastatina, substrato di OATP1B1 e BCRP, ha aumentato la C_{max} plasmatica di rosuvastatina del 103% (90% intervallo di confidenza [IC]: 82%, 126%) e la $AUC_{0-\infty}$ del 55% (90% IC: 42%, 69%). Sono previste anche interazioni con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, incluse atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina e simvastatina. In caso di co-somministrazione con eltrombopag, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose delle statine e deve essere intrapreso un attento monitoraggio delle reazioni avverse delle statine (vedere paragrafo 5.2).

Substrati di OATP1B1 e BCRP

La somministrazione concomitante di eltrombopag e substrati di OATP1B1 (ad esempio metotrexato) e di BCRP (ad esempio topotecan e metotrexato) deve essere effettuata con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Substrati del citocromo P450

Negli studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani, eltrombopag (fino a 100 μ M) non ha mostrato alcuna inibizione *in vitro* degli enzimi CYP4501A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, e 4A9/11 ed è stato un inibitore di CYP2C8 e CYP2C9 misurato utilizzando paclitaxel e diclofenac come substrati sonda. La somministrazione di eltrombopag 75 mg una volta al giorno per 7 giorni a 24 soggetti sani di sesso maschile non ha inibito o indotto il metabolismo dei substrati sonda per 1A2 (caffaina), 2C19 (omeprazolo), 2C9 (flurbiprofene), o 3A4 (midazolam) nell'uomo. Non sono previste interazioni clinicamente significative in caso di co-somministrazione di eltrombopag e i substrati del CYP450 (vedere paragrafo 5.2).

Inibitori della proteasi dell'HCV

Non è richiesto un aggiustamento della dose quando eltrombopag è co-somministrato con telaprevir o boceprevir. La co-somministrazione di una singola dose di eltrombopag 200 mg con telaprevir 750 mg ogni 8 ore non ha alterato l'esposizione plasmatica di telaprevir.

La co-somministrazione di una singola dose di eltrombopag 200 mg con boceprevir 800 mg ogni 8 ore non ha alterato l' $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di boceprevir, ma ha aumentato la C_{max} del 20% e diminuito la C_{min} del 32%. La rilevanza clinica della diminuzione della C_{min} non è stata stabilita: si raccomanda un più attento monitoraggio clinico e di laboratorio per la soppressione dell'HCV.

Effetti degli altri medicinali su eltrombopag

Ciclosporina

Una riduzione dell'esposizione ad eltrombopag è stata osservata con la co-somministrazione di 200 mg e 600 mg di ciclosporina (un inibitore della BCRP). La co-somministrazione di 200 mg di ciclosporina ha ridotto la C_{max} e l' $AUC_{0-\infty}$ di eltrombopag rispettivamente del 25% e 18%. La co-somministrazione di 600 mg di ciclosporina ha ridotto la C_{max} e l' $AUC_{0-\infty}$ di eltrombopag rispettivamente del 39% e del 24%. L'aggiustamento della dose di eltrombopag è consentito durante il corso del trattamento in base alla conta piastrinica del paziente (vedere paragrafo 4.2). La conta piastrinica deve essere monitorata almeno settimanalmente per 2 o 3 settimane, quando eltrombopag è co-somministrato con ciclosporina. Potrebbe essere necessario aumentare la dose di eltrombopag in base alla conta piastrinica.

Cationi polivalenti (chelazione)

Eltrombopag chela i cationi polivalenti quali ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco. La somministrazione di una singola dose da 75 mg di eltrombopag con un antiacido contenente un catione polivalente (1 524 mg di idrossido di alluminio e 1 425 mg di carbonato di magnesio) ha ridotto la $AUC_{0-\infty}$ plasmatica di eltrombopag fino al 70% (90% IC: 64%, 76%) e la C_{max} fino al 70% (90% IC: 62%, 76%). Eltrombopag deve essere assunto almeno 2 ore prima o 4 ore dopo qualsiasi prodotto come antiacidi, prodotti caseari o integratori minerali contenenti cationi polivalenti per evitare una riduzione significativa dell'assorbimento di eltrombopag dovuta alla chelazione (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Lopinavir/ritonavir

La co-somministrazione di eltrombopag con lopinavir/ritonavir può causare una riduzione della concentrazione di eltrombopag. Uno studio condotto in 40 volontari sani ha dimostrato come la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di eltrombopag con una dose ripetuta di lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte al giorno ha comportato una riduzione della $AUC_{0-\infty}$ plasmatica di eltrombopag del 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Pertanto deve essere usata cautela in caso di co-somministrazione di eltrombopag con lopinavir/ritonavir. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata per assicurare un'adeguata gestione medica della dose di eltrombopag quando la terapia con lopinavir/ritonavir viene iniziata o interrotta.

Inibitori e induttori di CYP1A2 e CYP2C8

Eltrombopag è metabolizzato attraverso molteplici vie che includono CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3 (vedere paragrafo 5.2). È improbabile che medicinali che inibiscono o inducono un singolo enzima influenzino significativamente le concentrazioni plasmatiche di eltrombopag, mentre medicinali che inibiscono o inducono enzimi multipli hanno la potenzialità di aumentare (ad esempio fluvoxamina) o diminuire (ad esempio rifampicina) le concentrazioni di eltrombopag.

Inibitori della proteasi dell'HCV

I risultati di uno studio di interazione di farmacocinetica tra farmaci dimostrano che la co-somministrazione di dosi ripetute di boceprevir 800 mg ogni 8 ore o telaprevir 750 mg ogni 8 ore con una singola dose di eltrombopag 200 mg non ha alterato l'esposizione plasmatica di eltrombopag in misura clinicamente significativa.

Medicinali per il trattamento della ITP

I medicinali utilizzati negli studi clinici per il trattamento della ITP in combinazione con eltrombopag includevano corticosteroidi, danazolo, e/o azatioprina, immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), e immunoglobuline anti-D. La conta piastrinica deve essere monitorata quando eltrombopag viene somministrato in associazione con altri medicinali per il trattamento della ITP, per evitare conte piastriniche al di fuori dell'intervallo raccomandato (vedere paragrafo 4.2).

Interazione con il cibo

La somministrazione di eltrombopag in compresse o polvere per sospensione orale con un pasto ad alto contenuto di calcio (es. un pasto che includeva prodotti caseari) ha ridotto significativamente l' $AUC_{0-\infty}$ e la C_{max} plasmatiche di eltrombopag. Viceversa, la somministrazione di eltrombopag 2 ore prima o 4 ore dopo un pasto ad alto contenuto di calcio o con alimenti a basso contenuto di calcio [<50 mg di calcio] non ha alterato l'esposizione plasmatica di eltrombopag in misura clinicamente significativa (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione di una singola dose di 50 mg di eltrombopag in compresse con una colazione standard ad altro contenuto calorico e di grassi che includeva prodotti caseari ha ridotto l' $AUC_{0-\infty}$ plasmatica media di eltrombopag del 59% e la C_{max} plasmatica media del 65%.

La somministrazione di una singola dose da 25 mg di eltrombopag in polvere per sospensione orale con un pasto ad alto contenuto di calcio, moderato di grassi e moderatamente calorico ha ridotto l'AUC_{0-∞} plasmatica media di eltrombopag del 75% e la C_{max} plasmatica media del 79%. Questa diminuzione dell'esposizione è stata attenuata quando una singola dose da 25 mg di eltrombopag polvere per sospensione orale è stata somministrata 2 ore prima di un pasto ad alto contenuto di calcio (l'AUC_{0-∞} media era diminuita del 20% e la C_{max} media del 14%).

Gli alimenti a basso contenuto di calcio (calcio <50 mg), compresi frutta, prosciutto crudo, manzo e succo di frutta non fortificato (senza aggiunta di calcio, magnesio o ferro), latte di soia non fortificato e i cereali non fortificati, non hanno avuto un impatto significativo sull'esposizione plasmatica di eltrombopag, indipendentemente dal contenuto di calorie e di grassi (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di eltrombopag in donne in gravidanza non esistono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Eltrombopag Abdi non è raccomandato durante la gravidanza.

Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Eltrombopag Abdi non è raccomandato nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi.

Allattamento

Non è noto se eltrombopag / i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato che eltrombopag è probabilmente escreto nel latte (vedere paragrafo 5.3); pertanto non si può escludere un rischio per il bambino che viene allattato. Si deve prendere una decisione se interrompere l'allattamento o continuare/astenersi dalla terapia con Eltrombopag Abdi, valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

La fertilità non è stata influenzata nei ratti maschi e femmine a esposizioni che erano confrontabili a quelle nell'uomo. Tuttavia il rischio per l'uomo non può essere escluso (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Eltrombopag ha un'influenza trascurabile sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Lo stato clinico del paziente e il profilo delle reazioni avverse di eltrombopag inclusi capogiri e mancanza di vigilanza, devono essere tenuti presenti quando si considera la capacità del paziente di svolgere compiti che richiedono capacità di giudizio, motorie e cognitive.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Trombocitopenia immune in pazienti adulti e pediatrici

La sicurezza di eltrombopag è stata valutata in pazienti adulti (N=763) sulla base dell'insieme degli studi in doppio cieco, controllati con placebo TRA100773A e B, TRA102537 (RAISE) e TRA113765, in cui 403 pazienti sono stati esposti a eltrombopag e 179 pazienti a placebo, oltre i dati degli studi in aperto completati (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) e TRA112940 (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto il medicinale in studio per un massimo di 8 anni (in EXTEND).

Le reazioni avverse gravi più importanti erano l'epatotossicità e gli eventi trombotici/tromboembolici. Le reazioni avverse più comuni che si sono verificate in almeno il 10% dei pazienti includevano nausea, diarrea, aumento di alanina aminotrasferasi e dolore dorsale.

La sicurezza di eltrombopag in pazienti pediatriche (età compresa tra 1 e 17 anni) con ITP precedentemente trattata è stata dimostrata in due studi (N=171) (vedere paragrafo 5.1). PETIT2 (TRA115450) era uno studio in due parti, doppio cieco e in aperto, randomizzato, controllato con placebo. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 e hanno ricevuto eltrombopag (n=63) o placebo (n=29), per un massimo di 13 settimane nel periodo randomizzato dello studio. PETIT (TRA108062) era uno studio in tre parti, a coorti scaglionate, in aperto e doppio cieco, randomizzato, controllato con placebo. I pazienti sono stati randomizzati 2:1 e hanno ricevuto eltrombopag (n=44) o placebo (n=21), per un massimo di 7 settimane. Il profilo delle reazioni avverse è stato paragonabile a quello osservato negli adulti con alcune reazioni avverse aggiuntive, contrassegnate con ♦ nella tabella sottostante. Le reazioni avverse più comuni nei pazienti pediatriche affetti da ITP di età pari o superiore a 1 anno ($\geq 3\%$ e maggiori rispetto al placebo) sono state infezione delle vie respiratorie superiori, nasofaringite, tosse, piressia, dolore addominale, dolore orofaringeo, mal di denti e rinorrea.

Trombocitopenia con infezione da HCV in pazienti adulti

Gli studi ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 trattati con eltrombopag) e ENABLE 2 (TPL108390 n=805) erano studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo per valutare l'efficacia e la sicurezza di eltrombopag in pazienti trombocitopenici con infezione da HCV che erano altrimenti eleggibili ad iniziare una terapia antivirale. Negli studi sull'HCV la popolazione di sicurezza era costituita da tutti i pazienti randomizzati che hanno ricevuto un medicinale in doppio cieco durante la parte 2 di ENABLE 1 (trattamento con eltrombopag n=450, trattamento con placebo n=232) e ENABLE 2 (trattamento con eltrombopag n=506, trattamento con placebo n=252). I pazienti sono stati analizzati secondo il trattamento ricevuto (popolazione totale in doppio cieco per la sicurezza in doppio cieco, eltrombopag n=955 e placebo n=484). Le più importanti reazioni avverse gravi identificate erano epatotossicità ed eventi trombotici / tromboembolici. Le reazioni avverse più comuni che si sono verificate almeno nel 10% dei pazienti includevano: cefalea, anemia, appetito ridotto, tosse, nausea, diarrea, iperbilirubinemia, alopecia, prurito, mialgia, piressia, stanchezza, malattia simil-influenzale, astenia, brividi ed edema.

Anemia aplastica severa in pazienti adulti

La sicurezza di eltrombopag nell'anemia aplastica grave è stata valutata in uno studio clinico a braccio singolo, in aperto (N=43) nel quale 11 pazienti (26%) sono stati trattati per >6 mesi e 7 pazienti (16%) sono stati trattati per >1 anno (vedere paragrafo 5.1). Le reazioni avverse più comuni che si sono verificate (in almeno il 10% dei pazienti) includevano: cefalea, vertigini, tosse, dolore orofaringeo, rinorrea, nausea, diarrea, dolore addominale, aumento delle transaminasi, artralgia, dolore agli arti, spasmi muscolari, affaticamento e piressia.

Elenco delle reazioni avverse

Le reazioni avverse negli studi in pazienti adulti con ITP (N=763), negli studi in pazienti pediatriche con ITP (N=171) e negli studi in infezione da HCV (N=1 520), negli studi in SAA (N=43) e nei rapporti post-commercializzazione sono elencate di seguito in base alla classificazione sistemica organica secondo MedDRA e per la frequenza. All'interno di ciascuna classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono classificate per frequenza, partendo dalle più frequenti. La categoria di frequenza corrispondente per ciascuna reazione avversa al farmaco si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1 000$ a $< 1/100$); raro ($\geq 1/10 000$ a $< 1/1 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Popolazione dello studio clinico in ITP

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Rinofaringite [♦] , infezione delle vie respiratorie superiori [♦]
	Comune	Faringite, influenza, herpes orale, polmonite, sinusite, tonsillite, infezione delle vie respiratorie, gengivite
	Non comune	Infezione della cute
Neoplasie benigne, maligne e non specificate (incluse cisti e polipi)	Non comune	Cancro del tratto rettosigmoideo
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Anemia, eosinofilia, leucocitosi, trombocitopenia, riduzione dell'emoglobina, riduzione della conta leucocitaria
	Non comune	Anisocitosi, anemia emolitica, mielocitosi, aumento della conta dei neutrofilo a banda, presenza di mielociti, aumento della conta piastrinica, emoglobina aumentata
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipotassiemia, appetito ridotto, acido urico ematico aumentato
	Non comune	Anoressia, gotta, ipocalcemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi del sonno, depressione
	Non comune	Apatia, alterazione dell'umore, facilità al pianto
Patologie del Sistema nervoso	Comune	Parestesia, ipoestesia, sonnolenza, emicrania
	Non comune	Tremore, disturbi dell'equilibrio, disestesia, emiparesi, emicrania con aura, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica, disturbi del linguaggio, neuropatia tossica, cefalea vascolare
Patologie dell'occhio	Comune	Secchezza oculare, visione offuscata, dolore oculare, riduzione dell'acuità visiva
	Non comune	Opacità lenticolari, astigmatismo, cataratta corticale, aumento della lacrimazione, emorragia retinica, epiteliopatia pigmentosa della retina, compromissione della vista, anomalie nei test dell'acuità visiva, blefarite e cheratocongiuntivite secca
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Dolore all'orecchio, vertigine
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, infarto miocardico acuto, disturbo cardiovascolare, cianosi, tachicardia sinusale, prolungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma
Patologie vascolari	Comune	Trombosi venosa profonda, ematoma, vampate di calore
	Non comune	Embolia, tromboflebite superficiale, rossore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse [♦]
	Comune	Dolore orofaringeo [♦] , rinorrea [♦]
	Non comune	Embolia polmonare, infarto polmonare, fastidio al naso, vesciche nell'orofaringe, disturbi dei seni paranasali, sindrome da apnea del sonno

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	Ulcerazione del cavo orale, mal di denti [♦] , vomito, dolore addominale*, emorragia nella bocca, flatulenza *Molto comune nell'ITP pediatrica
	Non comune	Bocca secca, glossodinia, tensione addominale, alterazione del colore delle feci, intossicazione alimentare, movimenti intestinali frequenti, ematemesi, fastidio alla bocca
Patologie epatobiliari	Molto comune	Alanina aminotransferasi aumentata [†]
	Comune	Aspartato aminotransferasi aumentata [†] , iperbilirubinemia, anomalie della funzionalità epatica
	Non comune	Colestasi, lesione epatica, epatite, danno epatico indotto da farmaci
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, alopecia, iperidrosi, prurito generalizzato, petecchie
	Non comune	Orticaria, dermatosi, sudorazione fredda, eritema, melanosi, anomalie della pigmentazione, alterazione del colore della pelle, esfoliazione della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale
	Comune	Mialgia, spasmo muscolare, dolore muscoloscheletrico, dolore osseo
	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Proteinuria, creatinina ematica aumentata, microangiopatia trombotica con insufficienza renale [‡]
	Non comune	Insufficienza renale, leucocituria, nefrite lupica, nicturia, urea ematica aumentata, rapporto proteine/creatinina nelle urine aumentato
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Comune	Menorragia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Piressia*, dolore toracico, astenia *Molto comune nell'ITP pediatrica
	Non comune	Sensazione di calore, emorragia nella sede di iniezione, sensazione di nervosismo, infiammazione della ferita, malessere, sensazione di corpo estraneo
Esami diagnostici	Comune	Fosfatasi alcalina ematica aumentata
	Non comune	Albumina ematica aumentata, proteine totali aumentate, albumina ematica diminuita, pH urinario aumentato
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Eritema solare

♦ Ulteriori reazioni avverse osservate in studi sulla popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni).

† L'aumento dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi può presentarsi contemporaneamente, sebbene a una frequenza più bassa.

‡ Termine raggruppato con termini preferiti danno renale acuto e insufficienza renale.

Popolazione dello studio clinico in infezione da HCV (in associazione con terapia antivirale a base di interferone e ribavirina)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Infezioni ed infestazioni	Comune	Infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, bronchite, rinofaringite, influenza, herpes orale
	Non comune	Gastroenterite, faringite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Comune	Tumore epatico maligno
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
	Comune	Linfopenia
	Non comune	Anemia emolitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Appetito ridotto
	Comune	Iperglicemia, perdita di peso anomala
Disturbi psichiatrici	Comune	Depressione, ansia, disturbi del sonno
	Non comune	Stato confusionale, agitazione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiri, disturbi dell'attenzione, disgeusia, encefalopatia epatica, letargia, compromissione della memoria, parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta, essudati retinici, occhio secco, ittero oculare, emorragia retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigine
Patologie cardiache	Comune	Palpitazioni
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse
	Comune	Dispnea, dolore orofaringeo, dispnea da sforzo, tosse produttiva
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	Vomito, ascite, dolore addominale, dolore addominale superiore, dispepsia, bocca secca, stipsi, distensione addominale, mal di denti, stomatite, malattia da reflusso gastroesofageo, emorroidi, fastidio addominale, varici esofagee
	Non comune	Emorragia da varici esofagee, gastrite, stomatite aftosa
Patologie epatobiliari	Comune	Iperbilirubinemia, ittero, danno epatico indotto da farmaci
	Non comune	Trombosi della vena porta, insufficienza epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito
	Comune	Eruzione cutanea, cute secca, eczema, eruzione cutanea pruriginosa, eritema, iperidrosi, prurito generalizzato, alopecia

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Non comune	Lesioni della cute, discolorazione della cute, iperpigmentazione della cute, sudorazione notturna
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Mialgia
	Comune	Artralgia, spasmi muscolari, dolore dorsale, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore alle ossa
Patologie renali e urinarie	Non comune	Microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta [†] , disuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Piressia, affaticamento, malattia simil-influenzale, astenia, brividi
	Comune	Irritabilità, dolore, malessere, reazione al sito di iniezione, dolore toracico non cardiaco, edema, edema periferico
	Non comune	Prurito in sede di iniezione, eruzione cutanea in sede di iniezione, fastidio al torace
Esami diagnostici	Comune	Bilirubina ematica aumentata, peso diminuito, conta leucocitaria diminuita, emoglobina diminuita, conta dei neutrofili diminuita, aumento dell'International normalised ratio (INR), tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, glucosio ematico aumentato, albumina ematica diminuita
	Non comune	Prolungamento del QT nell'elettrocardiogramma

[†] Termine raggruppato con termini preferiti oliguria, insufficienza renale e compromissione renale

Popolazione dello studio clinico in SAA

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Neutropenia, infarto splenico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Sovraccarico di ferro, appetito ridotto, ipoglicemia, appetito aumentato
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, capogiro
	Comune	Sincope
Patologie dell'occhio	Comune	Occhio secco, cataratta, ittero oculare, visione offuscata, compromissione della vista, mosche volanti nel vitreo
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, dolore orofaringeo, rinorea
	Comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, sanguinamento gengivale, dolore addominale
	Comune	Vesciche della mucosa orale, dolore del cavo orale, vomito, disturbi all'addome, stipsi, distensione addominale, disfagia, alterazione del colore delle feci, gonfiore della lingua, disturbo della motilità gastrointestinale, flatulenza
Patologie epatobiliari	Molto comune	Transaminasi aumentate

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazione avversa
	Comune	Bilirubina ematica aumentata (iperbilirubinemia), ittero
	Non nota	Danno epatico indotto da farmaci * * Casi di danno epatico indotto da farmaci sono stati riportati in pazienti affetti da ITP e HCV
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Petecchie, eruzione cutanea, prurito, orticaria, lesioni della cute, eruzione cutanea maculare
	Non nota	Alterazione del colore della cute, iperpigmentazione della cute
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Artralgia, dolore alle estremità, spasmi muscolari
	Comune	Dolore dorsale, mialgia, dolore osseo
Patologie renali e urinarie	Comune	Cromaturia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza, piressia, brividi
	Comune	Astenia, edema periferico, malessere
Esami diagnostici	Comune	Creatin-fosfochinasi ematica aumentata

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Eventi trombotici/tromboembolici (ETE)

In 3 studi clinici controllati e 2 non controllati su pazienti adulti con ITP che ricevevano eltrombopag (n=446), 17 pazienti hanno presentato un totale di 19 eventi tromboembolici, che includevano (in ordine decrescente di frequenza) trombosi venosa profonda (n=6), embolia polmonare (n=6), infarto miocardico acuto (n=2), infarto cerebrale (n=2), embolia (n=1) (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio controllato con placebo (n=288, popolazione per la valutazione della sicurezza), dopo 2 settimane di trattamento in preparazione di procedure invasive, 6 pazienti adulti su 143 (4%) con malattia epatica cronica che ricevevano eltrombopag hanno presentato 7 ETE del sistema venoso portale e 2 pazienti su 145 (1%) del gruppo trattato con placebo hanno presentato 3 ETE. Cinque dei 6 pazienti trattati con eltrombopag hanno presentato ETE con una conta piastrinica >200 000/ μ l.

Non sono stati identificati fattori di rischio specifici nei pazienti che hanno presentato un ETE, ad eccezione di una conta piastrinica \geq 200 000/ μ L (vedere paragrafo 4.4).

Negli studi controllati in pazienti trombocitopenici con infezione da HCV (n=1 439), 38 pazienti su 955 (4%) trattati con eltrombopag hanno avuto un ETE e 6 pazienti su 484 (1%) nel gruppo trattato con placebo hanno avuto un ETE. La trombosi della vena porta è stata l'ETE più comune in entrambi i gruppi di trattamento (2% nei pazienti trattati con eltrombopag *versus* <1% per il placebo) (vedere paragrafo 4.4). I pazienti con bassi livelli di albumina (\leq 35 g/L) o punteggio MELD \geq 10 presentavano un rischio di ETE due volte superiore rispetto a quelli con livelli di albumina più alti; i pazienti di età \geq 60 anni presentavano un rischio di ETE 2 volte maggiore rispetto ai pazienti più giovani.

Scompenso epatico (uso con interferone)

I pazienti con epatite cronica da HCV con cirrosi possono essere a rischio di scompenso epatico quando ricevono una terapia con interferone alfa. In 2 studi clinici controllati in pazienti trombocitopenici con infezione da HCV, lo scompenso epatico (ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici esofagee, peritonite batterica spontanea) è stato riportato più frequentemente nel braccio di eltrombopag (11%) rispetto al braccio del placebo (6%). Nei pazienti con bassi livelli di albumina (\leq 35 g/L) o punteggio MELD \geq 10 al basale, si è registrato un rischio 3 volte superiore di scompenso epatico e un aumento del rischio di evento avverso fatale in confronto a quelli con malattia epatica meno avanzata. Eltrombopag deve essere somministrato a tali pazienti solo dopo attenta considerazione dei benefici attesi rispetto ai rischi. I pazienti con queste caratteristiche devono essere attentamente monitorati per

rilevare segni e sintomi di scompenso epatico (vedere paragrafo 4.4).

Epatotossicità

Negli studi clinici controllati in ITP cronica con eltrombopag sono stati osservati aumenti di ALT, AST e bilirubina nel siero (vedere paragrafo 4.4).

Questi risultati sono stati per lo più lievi (Grado 1-2), reversibili e non accompagnati da sintomi clinicamente significativi che avrebbero indicato una compromissione della funzionalità epatica. Nei 3 studi controllati con placebo condotti su adulti con ITP cronica, un paziente nel gruppo placebo e un paziente nel gruppo eltrombopag hanno manifestato un'anomalia di grado 4 di un test epatico. In due studi controllati con placebo in pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) con ITP cronica, ALT \geq 3 x ULN è stata osservata nel 4,7% e nello 0% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente.

In 2 studi clinici controllati in pazienti con HCV, ALT o AST \geq 3 x ULN è stata osservata nel 34% e nel 38% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente. La maggior parte dei pazienti trattati con eltrombopag in associazione a terapia con peginterferone/ribavirina presenterà iperbilirubinemia indiretta.

Complessivamente, una bilirubina totale \geq 1,5 x ULN è stata osservata nel 76% e nel 50% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente.

Nello studio di fase II a braccio singolo in monoterapia nella SAA refrattaria, ALT o AST $>$ 3 x ULN insieme a bilirubina totale (indiretta) $>$ 1,5 x ULN sono state osservate nel 5% dei pazienti. È stata osservata bilirubina totale $>$ 1,5 x ULN nel 14% dei pazienti.

Trombocitopenia dopo l'interruzione del trattamento

Nei 3 studi clinici controllati in ITP, sono state osservate riduzioni transitorie della conta piastrinica a livelli inferiori a quelli basali a seguito dell'interruzione del trattamento nell'8% del gruppo eltrombopag e nell'8% del gruppo placebo, rispettivamente (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della reticolina nel midollo osseo

Nell'ambito del programma, nessun paziente ha presentato evidenze di anomalie del midollo osseo clinicamente rilevanti o segni clinici che indicassero disfunzione del midollo osseo. In un ridotto numero di pazienti con ITP, il trattamento con eltrombopag è stato interrotto a causa della reticolina nel midollo osseo (vedere paragrafo 4.4).

Anomalie citogenetiche

Nello studio clinico di fase II nella SAA refrattaria con eltrombopag ad una dose iniziale di 50mg/die (aumentata ogni 2 settimane fino ad un massimo di 150 mg/die) (ELT112523), l'incidenza di nuove anomalie citogenetiche è stata osservata nel 17,1% dei pazienti adulti [7/41 (dove 4 pazienti presentavano alterazioni del cromosoma 7)]. Il tempo mediano di permanenza nello studio prima di un'anomalia citogenetica è stato di 2,9 mesi.

Nello studio clinico di fase II nella SAA refrattaria con eltrombopag alla dose di 150 mg/die (con modificazioni della dose in base all'etnia e all'età come indicato) (ELT116826), l'incidenza di nuove anomalie citogenetiche è stata osservata nel 22,6% dei pazienti adulti [7/31 (dove 3 pazienti presentavano alterazioni del cromosoma 7)]. Tutti e 7 i pazienti avevano una citogenetica normale al basale. Sei pazienti avevano anomalia citogenetica al terzo mese di terapia con eltrombopag e un paziente presentava anomalia citogenetica al sesto mese.

Neoplasie ematologiche

In tre (7%) pazienti nello studio clinico a braccio singolo, in aperto sulla SAA è stata diagnosticata la SMD dopo il trattamento con eltrombopag, nei due studi in corso (ELT116826 e ELT116643), la SMD

o la LMA è stata diagnosticata in 1/28 (4%) e 1/62 (2%) pazienti in ciascuno studio.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio, la conta piastrinica può aumentare in modo eccessivo e provocare complicanze trombotiche/tromboemboliche. In caso di sovradosaggio occorre tenere in considerazione la somministrazione orale di una preparazione contenente un catione metallico, come preparazioni a base di calcio, alluminio o magnesio, per chelare eltrombopag e limitarne così l'assorbimento. La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente. Il trattamento con eltrombopag dovrà essere ripreso in accordo con le raccomandazioni posologiche e di somministrazione (vedere paragrafo 4.2).

Negli studi clinici vi è stata una segnalazione di sovradosaggio in cui il paziente ha ingerito 5 000 mg di eltrombopag. Le reazioni avverse segnalate includevano eruzione cutanea lieve, bradicardia transitoria, aumento di ALT e AST e stanchezza. Gli enzimi epatici misurati tra il Giorno 2 e 18 dopo l'ingestione avevano un picco della AST a 1,6 volte l'ULN, e della ALT a 3,9 volte l'ULN, e della bilirubina totale a 2,4 volte l'ULN. La conta piastrinica è stata di 672 000/ μ L al giorno 18 dopo l'ingestione e la conta piastrinica massima è stata di 929 000/ μ L. Tutti gli eventi si sono risolti senza sequele dopo il trattamento.

Poichè eltrombopag non è escreto per via renale in misura significativa ed è altamente legato alle proteine plasmatiche, non ci si attende che l'emodialisi sia un metodo efficace per aumentare l'eliminazione di eltrombopag.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antiemorragici, altri emostatici sistemici, codice ATC: B02BX05.

Meccanismo d'azione

La trombopoietina (TPO) è la principale citochina coinvolta nella regolazione della megacariopoiesi e nella produzione di piastrine, ed è il ligando endogeno per il recettore del TPO (TPO-R). Eltrombopag interagisce con il dominio transmembrana del TPO-R umano ed avvia il segnale a cascata simile ma non identico a quello della trombopoietina (TPO) endogena, inducendo la proliferazione e la differenziazione dalle cellule progenitrici del midollo osseo.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi sulla trombocitopenia immune (primaria) (ITP)

Due studi di Fase III, randomizzati, in doppio-cieco, controllati con placebo, RAISE (TRA102537) e TRA100773B e due studi in aperto, REPEAT (TRA108057) e EXTEND (TRA105325) hanno valutato la sicurezza e l'efficacia di eltrombopag in pazienti adulti con ITP precedentemente trattata. Complessivamente, eltrombopag è stato somministrato a 277 pazienti con ITP per almeno 6 mesi e a 202 pazienti per almeno 1 anno. Lo studio di fase II a braccio singolo TAPER (CETB115J2411) ha valutato la sicurezza e l'efficacia di eltrombopag e la sua capacità di indurre una risposta sostenuta a seguito di interruzione del trattamento in 105 pazienti adulti con ITP che hanno avuto una ricaduta o non hanno risposto al trattamento di prima linea con corticosteroidi.

Studi in doppio-cieco controllati con placebo

RAISE: 197 pazienti con ITP sono stati randomizzati con rapporto 2:1, a eltrombopag (n=135) e a placebo (n=62), e la randomizzazione è stata stratificata in base alla splenectomia, all'uso di medicinali per la TPI al basale e alla conta piastrinica basale. La dose di eltrombopag è stata aggiustata durante il periodo di trattamento di 6 mesi in base alla conta piastrinica individuale. Tutti i pazienti hanno iniziato il trattamento con eltrombopag 50 mg. Dal Giorno 29 alla fine del trattamento, dal 15 al 28% dei pazienti trattati con eltrombopag sono stati mantenuti alla dose ≤ 25 mg e dal 29 al 53% hanno ricevuto 75 mg.

In aggiunta, i pazienti potevano ridurre progressivamente i medicinali per la ITP concomitanti e ricevere trattamenti di salvataggio come indicato dalle linee guida di trattamento locali. Più della metà di tutti i pazienti in ciascun gruppo di trattamento ha avuto ≥ 3 precedenti terapie per la ITP e il 36% ha subito una precedente splenectomia.

La conta piastrinica mediana basale è stata di 16 000/ μ L per entrambi i gruppi di trattamento e nel gruppo di eltrombopag si manteneva al di sopra di 50 000/ μ L a tutte le visite durante la terapia, ad iniziare dal Giorno 15; invece la conta piastrinica mediana nel gruppo placebo rimaneva < 30 000/ μ L per tutta la durata dello studio.

La risposta della conta piastrinica tra 50 000-400 000/ μ L in assenza di trattamento di salvataggio è stata raggiunta da un numero di pazienti significativamente maggiore nel gruppo trattato con eltrombopag durante il periodo di trattamento di 6 mesi, $p < 0,001$. Il 54% dei pazienti trattati con eltrombopag ed il 13% dei pazienti trattati con placebo hanno raggiunto questo livello di risposta dopo 6 settimane di trattamento. Una risposta piastrinica simile è stata mantenuta per tutta la durata dello studio, con il 52% ed il 16% dei pazienti che rispondevano alla fine del periodo di trattamento di 6 mesi.

Tabella 4 Risultati secondari di efficacia dallo studio RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principali endpoint secondari		
Numero delle settimane cumulative con conta piastrinica ≥ 50 000-400 000/ μ L, Media (DS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Pazienti con $\geq 75\%$ di valutazioni nel range richiesto (da 50 000 a 400 000/ μ L), n (%)	51 (38)	4 (7)
valore- p^a	$< 0,001$	
Pazienti con sanguinamenti (Grado 1-4 dell'OMS) in qualsiasi momento durante i 6 mesi, n (%)	106 (79)	56 (93)
valore- p^a	0,012	
Pazienti con sanguinamenti (Grado 2-4 dell'OMS) in qualsiasi momento durante i 6 mesi, n (%)	44 (33)	32 (53)
valore- p^a	0,002	
Pazienti richiedenti terapia di salvataggio, n (%)	24 (18)	25 (40)
valore- p^a	0,001	
Pazienti che ricevevano di base terapia per la ITP (n)	63	31
Pazienti che hanno tentato di ridurre o interrompere la terapia di base, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
valore- p^a	0,016	

a Modello di regressione logistica aggiustato per le variabili della stratificazione randomizzata

b 21 su 63 (33%) pazienti trattati con eltrombopag che stavano assumendo un medicinale di base per la ITP interrompevano permanentemente tutti i medicinali di base per la ITP.

Al basale, più del 70% dei pazienti con ITP di ciascun gruppo di trattamento ha segnalato sanguinamenti di qualsiasi tipo (Grado 1-4 dell'OMS) e più del 20% ha segnalato sanguinamenti clinicamente significativi (Grado 2-4 dell'OMS), rispettivamente. La proporzione di pazienti trattati

con eltrombopag con sanguinamenti di qualsiasi tipo (Gradi 1-4) e con sanguinamenti clinicamente significativi (Gradi 2-4) si è ridotta rispetto al basale di circa il 50% dal Giorno 15 alla fine del trattamento durante tutto il periodo di trattamento di 6 mesi.

TRA100773B:

L'endpoint primario di efficacia è stato la proporzione dei responders, definiti come pazienti con ITP che hanno avuto un aumento della conta piastrinica a $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ al Giorno 43 da un valore basale $<30\ 000/\mu\text{L}$; i pazienti che si sono ritirati precocemente a causa di una conta piastrinica $>200\ 000/\mu\text{L}$ sono stati considerati responders, quelli che hanno interrotto per qualsiasi altra ragione sono stati considerati non-responders a prescindere dalla conta piastrinica. Un totale di 114 pazienti con ITP precedentemente trattata sono stati randomizzati con rapporto 2:1 ad eltrombopag (n=76) ed a placebo (n=38).

Tabella 5 Risultati di efficacia dallo studio TRA100773B

	Eltrombopag N = 74	Placebo N = 38
Principali endpoint primari		
Pazienti eleggibili per l'analisi di efficacia, n	73	37
Pazienti con conta piastrinica $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ dopo fino a 42 giorni di trattamento (in confronto alla conta al basale di $<30\ 000/\mu\text{L}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
valore- <i>p</i> ^a	<0,001	
Principali endpoint secondari		
Pazienti con valutazione dei sanguinamenti al Giorno 43, n	51	30
Sanguinamenti (Grado 1-4 dell'OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
valore- <i>p</i> ^a	0,029	

a Modello di regressione logistica aggiustato per le variabili della stratificazione randomizzata

Sia nello studio RAISE che nel TRA100773B la risposta ad eltrombopag rispetto al placebo è stata simile indipendentemente dal medicinale per la ITP in uso, dalla splenectomia e dalla conta piastrinica basale ($\leq 15\ 000/\mu\text{L}$, $>15\ 000/\mu\text{L}$) alla randomizzazione.

Negli studi RAISE e TRA100773B nel sottogruppo dei pazienti affetti da ITP con conta piastrinica basale $\leq 15\ 000/\mu\text{L}$ non è stato raggiunto il livello richiesto ($>50\ 000/\mu\text{L}$) della conta piastrinica mediana, sebbene in entrambi gli studi il 43% di questi pazienti trattati con eltrombopag rispondevano alla fine di periodo di trattamento di 6 settimane. Inoltre, nello studio RAISE, il 42% dei pazienti con conta piastrinica basale $\leq 15\ 000/\mu\text{L}$ trattati con eltrombopag rispondevano alla fine del periodo di trattamento di 6 mesi. Dal 42 al 60% dei pazienti trattati con eltrombopag nello studio RAISE ha ricevuto 75 mg dal Giorno 29 alla fine del trattamento.

Studi in aperto non controllati

REPEAT (TRA108057):

Questo studio in aperto, a dose ripetuta (3 cicli di 6 settimane di trattamento, seguite da 4 settimane senza trattamento) ha mostrato che l'uso episodico con cicli multipli di eltrombopag non ha determinato una perdita della risposta.

EXTEND (TRA105325):

Eltrombopag è stato somministrato a 302 pazienti con ITP nello studio di estensione in aperto, 218 hanno completato 1 anno, 180 hanno completato 2 anni, 107 hanno completato 3 anni, 75 hanno completato 4 anni, 34 hanno completato 5 anni e 18 hanno completato 6 anni. La conta piastrinica mediana al basale è stata di $19\ 000/\mu\text{L}$ prima della somministrazione di eltrombopag. La conta piastrinica mediana a 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 7 anni dello studio è stata di $85\ 000/\mu\text{L}$, $85\ 000/\mu\text{L}$, $105\ 000/\mu\text{L}$, $64\ 000/\mu\text{L}$, $75\ 000/\mu\text{L}$, $119\ 000/\mu\text{L}$ e $76\ 000/\mu\text{L}$, rispettivamente.

TAPER (CETB115J2411):

Questo è stato uno studio a braccio singolo di fase II che ha coinvolto pazienti con ITP trattati con eltrombopag dopo fallimento del trattamento di prima linea con corticosteroidi indipendentemente dal tempo dalla diagnosi. Un totale di 105 pazienti sono stati arruolati nello studio e hanno iniziato un trattamento con eltrombopag 50 mg una volta al giorno (25 mg una volta al giorno per pazienti di origine asiatica/sud-est asiatica). La dose di eltrombopag è stata regolata durante il periodo di trattamento sulla base delle singole conte piastriniche con l'obiettivo di raggiungere una conta piastrinica $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$.

Dei 105 pazienti arruolati nello studio e che hanno ricevuto almeno una dose di eltrombopag, 69 pazienti (65,7%) hanno completato il trattamento e 36 pazienti (34,3%) hanno interrotto il trattamento in anticipo.

Analisi della risposta sostenuta fuori dal trattamento

L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti con una risposta sostenuta fuori dal trattamento fino al Mese 12. I pazienti che hanno raggiunto una conta piastrinica $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ e che hanno mantenuto conte piastriniche attorno a $100\ 000/\mu\text{L}$ per 2 mesi (nessuna conta inferiore a $70\ 000/\mu\text{L}$) erano eleggibili per la riduzione di eltrombopag e l'interruzione del trattamento. Per ritenere di aver raggiunto una risposta sostenuta fuori dal trattamento, un paziente doveva mantenere conte piastriniche $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$, in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di terapia di salvataggio, sia durante il periodo di riduzione del trattamento che dopo l'interruzione del trattamento fino al Mese 12.

La durata della riduzione è stata personalizzata in base alla dose iniziale e della risposta del paziente. Lo schema di riduzione ha raccomandato riduzioni della dose di 25 mg ogni 2 settimane se le conte piastriniche erano stabili. Dopo la riduzione della dose giornaliera a 25 mg per 2 settimane, la dose di 25 mg è stata poi somministrata solamente a giorni alterni per 2 settimane fino all'interruzione del trattamento. La riduzione è stata effettuata in piccoli decrementi di 12,5 mg ogni seconda settimana per pazienti di origine est-/sudest-asiatica. In caso di ricaduta (definita come conta piastrinica $< 30\ 000/\mu\text{L}$), ai pazienti è stato offerto un nuovo ciclo di trattamento con eltrombopag alla dose iniziale appropriata.

Ottantanove pazienti (84,8%) hanno raggiunto una risposta completa (conta piastrinica $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$) (Step 1, Tabella 6) e 65 pazienti (61,9%) hanno mantenuto la risposta completa per almeno 2 mesi senza conte piastriniche inferiori a $70\ 000/\mu\text{L}$ (Step 2, Tabella 6). Quarantaquattro pazienti (41,9%) sono stati in grado di ricevere una riduzione della dose di eltrombopag fino all'interruzione del trattamento mantenendo conte piastriniche $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di terapia di salvataggio (Step 3, Tabella 6).

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando che eltrombopag era in grado di indurre una risposta sostenuta fuori dal trattamento, in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di terapia di salvataggio, entro il mese 12 in 32 dei 105 pazienti arruolati (30,5%; $p < 0.0001$; 95% IC: 21,9, 40,2) (Step 4, Tabella 6). Entro il mese 24, 20 dei 105 pazienti arruolati (19,0%; 95% IC: 12,0, 27,9) hanno mantenuto una risposta sostenuta fuori dal trattamento in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di terapia di salvataggio (Step 5, Tabella 6).

La durata mediana della risposta sostenuta dopo l'interruzione del trattamento al mese 12 è stata di 33,3 settimane (min-max: 4-51), e la durata mediana della risposta sostenuta dopo l'interruzione del trattamento al mese 24 è stata 88,6 settimane (min-max: 57-107).

A seguito della riduzione della dose e dell'interruzione del trattamento con eltrombopag, 12 pazienti hanno mostrato perdita della risposta, 8 di loro hanno ricominciato eltrombopag e 7 hanno presentato una risposta di recupero.

Durante il follow-up di 2 anni, 6 pazienti su 105 (5,7%) hanno presentato eventi tromboembolici, dei quali 3 pazienti (2,9%) hanno presentato trombosi venosa profonda, 1 paziente (1,0%) ha presentato trombosi venosa superficiale, 1 paziente (1,0%) ha presentato trombosi del seno cavernoso, 1 paziente (1,0%) ha presentato eventi cerebrovascolari e 1 paziente (1,0%) ha presentato embolia polmonare. Dei 6 pazienti, 4 pazienti hanno presentato eventi tromboembolici che sono stati riportati come di Grado 3

o superiore, e 4 pazienti hanno presentato eventi tromboembolici che sono stati riportati come gravi. Non sono stati riportati casi fatali.

Venti pazienti su 105 (19,0%) hanno presentato eventi emorragici da lievi a severi durante il trattamento prima dell'inizio della riduzione. Cinque su 65 pazienti (7,7%) che hanno iniziato la riduzione, hanno presentato eventi emorragici da lievi a moderati durante la riduzione. Durante la riduzione non si è verificato alcun evento emorragico severo. Due su 44 pazienti (4,5%) che hanno ridotto e interrotto il trattamento con eltrombopag hanno presentato eventi emorragici da lievi a moderati dopo l'interruzione del trattamento fino al mese 12. Durante questo periodo non si è verificato alcun evento emorragico severo. Nessuno dei pazienti che hanno interrotto eltrombopag e che sono entrati nel secondo anno di follow-up ha presentato eventi emorragici durante il secondo anno. Due eventi di emorragia intracranica fatale sono stata riportati durante i due anni di follow-up. Entrambi gli eventi si sono presentati nel corso del trattamento, non nel contesto della riduzione. Gli eventi non sono stati considerati come correlati al trattamento in studio.

L'analisi generale di sicurezza è coerente con i dati precedentemente riportati e la valutazione del beneficio/rischio è rimasta invariata per l'impiego di eltrombopag in pazienti con ITP.

Tabella 6 Percentuale di pazienti con risposta sostenuta fuori dal trattamento al Mese 12 e al Mese 24 (full analysis set) nello studio TAPER

	Tutti i pazienti N=105		Verifica di ipotesi	
	n (%)	95% IC	valore-p	Rigetto H0
Step 1: Pazienti che hanno raggiunto conta piastrinica $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ almeno una volta	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Step 2: Pazienti che hanno mantenuto una conta piastrinica stabile per 2 mesi dopo aver raggiunto $100\ 000/\mu\text{L}$ (nessuna conta $<70\ 000/\mu\text{L}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Step 3: Pazienti che sono stati in grado di ricevere una riduzione della dose di eltrombopag fino all'interruzione del trattamento, mantenendo una conta piastrinica $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di una terapia di salvataggio	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Step 4: Pazienti con risposta sostenuta fuori dal trattamento fino al mese 12, con conta piastrinica mantenuta $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ in assenza di eventi di sanguinamento o di impiego di una qualsiasi terapia di salvataggio	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,0001^*$	Si
Step 5: Pazienti con risposta sostenuta fuori dal trattamento dal mese 12 al mese 24, mantenendo conta piastrinica $\geq 30\ 000/\mu\text{L}$ in assenza di eventi di sanguinamento o impiego di una terapia di salvataggio	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: il numero totale di pazienti nel Gruppo di trattamento. Questo è il denominatore per il calcolo della percentuale (%). n: Numero di pazienti nella categoria corrispondente.

L'intervallo di confidenza (IC) al 95% per la distribuzione della frequenza è stato calcolato utilizzando il metodo esatto di Clopper-Pearson. Il test di Clopper-Pearson è stato utilizzato per testare se la percentuale di pazienti responsivi era $>15\%$. L'intervallo di confidenza (IC) ed i valori-p sono riportati.

* Indica la significatività statistica (unilaterale) a livello 0,05.

Risultati della risposta all'analisi del trattamento nel tempo trascorso dalla diagnosi di ITP

È stata condotta una analisi ad-hoc sui 105 pazienti in base al tempo trascorso dalla diagnosi di ITP per valutare la risposta ad eltrombopag attraverso quattro differenti categorie di ITP in base al tempo trascorso dalla diagnosi (ITP di nuova diagnosi <3 mesi, ITP persistente da 3 a <6 mesi, ITP persistente da 6 a ≤ 12 mesi e ITP cronica >12 mesi). Il 49% dei pazienti (n=51) ha avuto una diagnosi di

ITP < 3 mesi, il 20% (n=21) da 3 a <6 mesi, 17% (n=18) da 6 a ≤12 mesi e il 14% (n=15) da >12 mesi.

Fino alla data limite (22-ottobre-2021), i pazienti sono stati esposti ad eltrombopag per una durata mediana (Q1-Q3) di 6,2 mesi (2,3-12,0 mesi). La conta piastrinica mediana (Q1-Q3) al basale era di 16 000/μL (7 800- 28 000/μL).

La risposta della conta piastrinica, definita come una conta piastrinica ≥50 000/μL almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio, è stata raggiunta nell'84% (95% IC: da 71% a 93%) dei pazienti con ITP di nuova diagnosi, nel 91% (95% CI: da 70% a 99%) e nel 94% (95% IC: da 73% a 100%) dei pazienti con ITP persistente (ovvero con diagnosi di ITP da 3 a <6 mesi e da 6 a ≤12 mesi, rispettivamente), e nell'87% (95% CI: da 60% a 98%) dei pazienti con ITP cronica.

Il tasso di risposta completa, definito come conta piastrinica ≥100 000/μL almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio, è stato 75% (95% IC: da 60% a 86%) in pazienti con ITP di nuova diagnosi, 76% (95% IC: da 53% a 92%) e 72% (95% IC: da 47% a 90%) in pazienti con ITP persistente (diagnosi di ITP da 3 a <6 mesi e da 6 a ≤12 mesi, rispettivamente), e 87% (95% IC: da 60% a 98%) in pazienti con ITP cronica.

Il tasso di risposta mantenuta, definita come conta piastrinica ≥50 000/μL per almeno 6 su 8 valutazioni consecutive senza terapia di salvataggio durante i primi 6 mesi di studio, è stato 71% (95% IC: da 56% a 83%) in pazienti con ITP di nuova diagnosi, 81% (95% IC: da 58% a 95%) e 72% (95% IC: da 47% a 90,3%) in pazienti con ITP persistente (diagnosi di ITP da 3 a <6 mesi e da 6 a ≤12 mesi, rispettivamente), e 80% (95% IC: da 52% a 96%) in pazienti con ITP cronica.

Quando valutata tramite la scala di valutazione del rischio di sanguinamento dell'OMS, la percentuale di pazienti con ITP di nuova diagnosi e ITP persistente senza sanguinamento alla settimana 4 si è aggirata tra 88% e 95% rispetto all'intervallo da 37% a 57% al basale. Per i pazienti con ITP cronica è stata di 93% rispetto al 73% al basale.

La sicurezza di eltrombopag è risultata coerente in tutte le categorie di ITP ed in linea con il suo profilo di sicurezza noto.

Non sono stati condotti studi clinici che hanno confrontato eltrombopag con altre opzioni terapeutiche (es. splenectomia). La sicurezza a lungo termine di eltrombopag deve essere presa in considerazione prima dell'inizio del trattamento.

Popolazione pediatrica (età compresa tra 1 e 17 anni)

La sicurezza e l'efficacia di eltrombopag nei pazienti pediatrici è stata valutata in due studi.

TRAI15450 (PETIT2): L'endpoint primario era la risposta sostenuta, definita come la percentuale di pazienti trattati con eltrombopag, rispetto al placebo, che ha raggiunto una conta piastrinica ≥50 000/μL per almeno 6 settimane su 8 (in assenza di terapia di salvataggio), tra le settimane 5 e 12 durante il periodo randomizzato in doppio cieco. I pazienti avevano una diagnosi di ITP cronica da almeno 1 anno e erano refrattari o recidivati ad almeno una precedente terapia per ITP o non potevano continuare altri trattamenti per la ITP per motivi medici e avevano una conta piastrinica <30 000/μL. Novantadue pazienti sono stati randomizzati per età in tre coorti (2: 1) ad eltrombopag (n=63) o placebo (n=29). La dose di eltrombopag è stata regolata sulla base delle conte piastriniche individuali.

Nel complesso, una percentuale significativamente superiore di pazienti nel gruppo di eltrombopag (40%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 18,0 [95% IC: 2,3, 140,9] p <0,001), rispetto ai pazienti del gruppo placebo (3%), che è risultata simile tra le tre coorti per età (Tabella 7).

Tabella 7 Tassi di risposta piastrinica sostenuta per età di coorte in pazienti pediatrici con ITP cronica

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

Statisticamente un numero minore di pazienti trattati con eltrombopag ha richiesto un trattamento di salvataggio durante il periodo randomizzato rispetto ai pazienti trattati con placebo (19% [12/63] vs 24% [7/29], p=0,032).

Al basale, il 71% dei pazienti nel gruppo eltrombopag e il 69% nel gruppo placebo ha riportato sanguinamenti (Gradi 1-4 dell'OMS). Alla settimana 12, la percentuale di pazienti trattati con eltrombopag che ha riportato sanguinamento è stata ridotta della metà rispetto al basale (36%). In confronto, alla settimana 12, il 55% dei pazienti trattati con placebo non ha riportato alcun sanguinamento.

Ai pazienti è stato consentito di ridurre o interrompere la terapia basale per la ITP solo durante la fase in aperto dello studio e il 53% (8/15) dei pazienti è stato in grado di ridurre (n=1) o interrompere (n=7) la terapia basale per la ITP, principalmente corticosteroidi, senza la necessità di ricorrere alla terapia di salvataggio.

TRA108062 (PETIT): L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che ha raggiunto una conta piastrinica $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ almeno una volta tra le settimane 1 e 6 del periodo randomizzato. I pazienti avevano ricevuto una diagnosi di ITP da almeno 6 mesi ed erano refrattari o recidivati ad almeno una terapia precedente per la ITP e con una conta piastrinica $< 30\ 000/\mu\text{L}$ (n=67). Durante il periodo randomizzato dello studio, i pazienti sono stati randomizzati per età in 3 coorti (2:1) ad eltrombopag (n=45) o placebo (n=22). La dose di eltrombopag poteva essere adattata in base alle conte piastriniche individuali.

Nel complesso, una percentuale significativamente maggiore di pazienti del gruppo eltrombopag (62%) rispetto a quelli del gruppo placebo (32%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 4.3 [95% IC: 1.4, 13.3] p=0,011).

Una risposta sostenuta è stata osservata nel 50% dei rispondenti iniziali in 20 delle 24 settimane nello studio PETIT 2 e in 15 delle 24 settimane nello studio PETIT.

Studi nella trombocitopenia associata all'epatite cronica da HCV

L'efficacia e la sicurezza di eltrombopag per il trattamento della trombocitopenia nei pazienti con infezione da HCV sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo. ENABLE 1 ha utilizzato peginterferone alfa-2a più ribavirina per il trattamento antivirale e ENABLE 2 ha utilizzato peginterferone alfa-2b più ribavirina. I pazienti non hanno ricevuto agenti antivirali ad azione diretta. In entrambi gli studi sono stati arruolati i pazienti con una conta piastrinica $< 75\ 000/\mu\text{L}$ e sono stati stratificati in base a conta piastrinica (da $< 50\ 000/\mu\text{L}$ e $\geq 50\ 000/\mu\text{L}$ a $< 75\ 000/\mu\text{L}$), RNA dell'HCV allo screening ($< 800\ 000\ \text{UI/mL}$ e $\geq 800\ 000\ \text{UI/mL}$), e genotipo dell'HCV (genotipo 2/3, e genotipo 1/4/6).

Le caratteristiche della malattia allo stato basale erano simili in entrambi gli studi ed erano coerenti con la popolazione dei pazienti con infezione da HCV con cirrosi compensata. La maggior parte dei pazienti avevano il genotipo 1 di HCV (64%) e avevano fibrosi a ponte/cirrosi. Il 31% dei pazienti era stato trattato in precedenza con terapie per l'infezione da HCV, principalmente interferone pegilato più ribavirina. La conta mediana delle piastrine allo stato basale era di 59 500/ μ L in entrambi i gruppi di trattamento: 0,8%, 28% e 72% dei pazienti reclutati avevano conte piastriniche < 20 000/ μ L, < 50 000/ μ L e \geq 50 000/ μ L rispettivamente.

Gli studi consistevano di due fasi – una fase di trattamento pre-antivirale e una fase di trattamento antivirale. Nella fase di trattamento pre-antivirale, i pazienti ricevevano eltrombopag in aperto per incrementare la conta piastrinica a \geq 90 000/ μ L per ENABLE 1 e \geq 100 000/ μ L per ENABLE 2. Il tempo mediano per raggiungere l'obiettivo di conta piastrinica \geq 90 000/ μ L (ENABLE 1) o \geq 100 000/ μ L (ENABLE 2) è stato di 2 settimane.

L'endpoint primario di efficacia per entrambi gli studi era la risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR), definita come percentuale di pazienti con HCV RNA non rilevabile a 24 settimane dopo il completamento del periodo di trattamento previsto.

In entrambi gli studi in infezione da HCV, una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con eltrombopag (n=201, 21%) ha ottenuto la SVR in confronto a quelli trattati con placebo (n=65, 13%) (vedere Tabella 8). Il miglioramento nella percentuale di pazienti che avevano ottenuto la SVR è stato coerente in tutti i sottogruppi negli strati di randomizzazione (conta piastrinica al basale (<50 000 vs. >50 000), carica virale (<800 000 UI/mL vs. \geq 800 000 UI/mL) e genotipo (2/3 vs. 1/4/6).

Tabella 8 Risposta virologica dei pazienti con infezione da HCV in ENABLE 1 e ENABLE 2

	Dati aggregati		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Pazienti che hanno raggiunto il target di conta piastrinica e iniziato la terapia antivirale ^c	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Numero totale di pazienti che sono entrati nella fase di trattamento antivirale	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% di pazienti che hanno ottenuto la risposta virologica					
SVR Complessiva^d	21	13	23	14	19	13
<i>Genotipo RNA dell'HCV</i>						
Genotipo 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotipo 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Livelli di albumina^f</i>						
\leq 35g/L	11	8				
>35g/L	25	16				
<i>Punteggio MELD^f</i>						
\geq 10	18	10				
<10	23	17				

a Eltrombopag somministrato in associazione con peginterferone alfa-2a (180 μ g una volta alla settimana per 48 settimane per i genotipi 1/4/6; per 24 settimane per i genotipi 2/3) più ribavirina (da 800 a 1 200 mg al giorno in 2 dosi suddivise per via orale)

b Eltrombopag somministrato in associazione con peginterferone alfa-2b (1,5 μ g/kg una volta alla settimana per 48 settimane per il genotipo 1/4/6; per 24 settimane per il genotipo 2/3) più ribavirina (da 800 a 1 400 mg per via orale in 2 dosi suddivise)

c Il target della conta piastrinica era \geq 90 000/ μ L per ENABLE 1 e \geq 100 000/ μ L per ENABLE 2. Per ENABLE 1. 682 pazienti sono stati randomizzati alla fase di trattamento antivirale; tuttavia 2 pazienti hanno

- poi ritirato il consenso prima di ricevere la terapia antivirale
d valore $p < 0,05$ per eltrombopag *versus* placebo
e 64% dei pazienti partecipanti allo studio ENABLE 1 e ENABLE 2 avevano il genotipo 1
f Analisi *Post-hoc*

Altri risultati secondari degli studi includevano quanto segue: un numero significativamente inferiore di pazienti trattati con eltrombopag aveva interrotto prematuramente la terapia antivirale rispetto al placebo (45% *vs.* 60%, $p < 0,0001$). Una percentuale maggiore di pazienti trattati con eltrombopag non ha richiesto nessuna riduzione della dose antivirale rispetto al placebo (45% *versus* 27%). Il trattamento con eltrombopag ha ritardato e diminuito il numero di riduzioni della dose di peginterferone.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Farmacocinetica

I dati relativi alla concentrazione plasmatica di eltrombopag – tempo raccolti in 88 pazienti con ITP negli studi TRA100773A e TRA100773B sono stati combinati con i dati di 111 soggetti adulti sani in una analisi farmacocinetica di popolazione. Si presentano le stime dei valori di $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con ITP (Tabella 9).

Tabella 9 Media geometrica (intervallo di confidenza al 95%) dei parametri farmacocinetici plasmatici di eltrombopag allo stato stazionario in adulti con ITP

Dose di eltrombopag, una volta al giorno	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^a , $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$	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 Stime di $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} basate su valori farmacocinetici post-hoc di popolazione.

I dati delle concentrazioni plasmatiche nel tempo di eltrombopag raccolti in 590 pazienti con infezione da HCV arruolati negli studi di fase III TPL103922/ENABLE 1 e TPL108390/ENABLE 2 sono stati combinati con i dati di pazienti con infezione da HCV arruolati nello studio di fase II TPL102357 e di soggetti adulti sani in un'analisi di farmacocinetica di popolazione. Le stime di C_{max} e $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con infezione da HCV arruolati negli studi di fase III vengono elencate per ogni dose studiata nella Tabella 10.

Tabella 10 Media geometrica (95% IC) allo *steady-state* dei parametri farmacocinetici plasmatici di eltrombopag nei pazienti con infezione cronica da HCV

Dose di eltrombopag (una volta al giorno)	N	$AUC_{(0-\infty)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	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)

Dati presentati come media geometrica (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} basate su stime post-hoc di farmacocinetica di popolazione alla dose più alta nei dati di ciascun paziente.

Assorbimento e biodisponibilità

Eltrombopag è assorbito con un picco di concentrazione che si verifica da 2 a 6 ore dopo la somministrazione orale. La somministrazione di eltrombopag in concomitanza con antiacidi e altri prodotti contenenti cationi polivalenti, come i prodotti caseari ed i supplementi minerali riduce significativamente l'esposizione a eltrombopag (vedere paragrafo 4.2). In uno studio di biodisponibilità relativa negli adulti, la polvere per sospensione orale di eltrombopag ha raggiunto una $AUC_{(0-\infty)}$ plasmatica superiore del 22% rispetto alla formulazione in compresse rivestite con film. La biodisponibilità orale assoluta di eltrombopag dopo somministrazione nell'uomo non è stata definita. In base all'escrezione urinaria e ai metaboliti eliminati nelle feci, l'assorbimento orale delle sostanze correlate al farmaco a seguito della somministrazione di una singola dose di una soluzione da 75 mg di eltrombopag è stato stimato che sia almeno del 52%.

Distribuzione

Eltrombopag è altamente legato alle proteine plasmatiche umane (>99,9%), prevalentemente all'albumina. Eltrombopag è un substrato di BCRP, ma non è un substrato di P-glicoproteina o di OATP1B1.

Biotrasformazione

Eltrombopag è metabolizzato principalmente attraverso scissione, ossidazione e coniugazione con acido glucuronico, glutatione o cisteina. In uno studio nell'uomo con farmaco radio-marcato, eltrombopag rappresenta circa il 64% dell' $AUC_{0-\infty}$ plasmatica del radiocarbonio. Sono stati trovati anche metaboliti minori dovuti a glucuronidazione e ossidazione. Studi *in vitro* suggeriscono che CYP1A2 e CYP2C8 sono responsabili del metabolismo ossidativo di eltrombopag. Le uridine difosfoglucuronil transferasi UGT1A1 e UGT1A3 sono responsabili della glucuronidazione, ed i batteri del tratto gastrointestinale inferiore possono essere responsabili della scissione.

Eliminazione

Una volta assorbito, eltrombopag è ampiamente metabolizzato. La via predominante di escrezione di eltrombopag è attraverso le feci (59%) con il 31% della dose ritrovata nelle urine come metaboliti. Il composto immodificato (eltrombopag) non è rilevato nelle urine. Eltrombopag immodificato escreto nelle feci rappresenta circa il 20% della dose. L'emivita di eliminazione plasmatica di eltrombopag è di circa 21-32 ore.

Interazioni farmacocinetiche

Sulla base di uno studio nell'uomo con eltrombopag radiomarcato, la glucuronidazione gioca un ruolo minore nel metabolismo di eltrombopag. Studi sul microsoma epatico umano hanno identificato UGT1A1 e UGT1A3 come gli enzimi responsabili della glucuronidazione di eltrombopag. Eltrombopag è un inibitore di numerosi enzimi UGT *in vitro*. Non sono previste interazioni clinicamente significative con farmaci che coinvolgono la glucuronidazione a causa del limitato contributo dei singoli enzimi UGT nella glucuronidazione di eltrombopag.

Circa il 21% di una dose di eltrombopag potrebbe essere sottoposto a metabolismo ossidativo. Studi nel microsoma epatico umano hanno identificato CYP1A2 e CYP2C8 come gli enzimi responsabili della ossidazione di eltrombopag. Sulla base di dati *in vitro* ed *in vivo* eltrombopag non inibisce né induce gli enzimi CYP (vedere paragrafo 4.5).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che eltrombopag è un inibitore del trasportatore OATP1B1 ed è un inibitore del trasportatore BCRP ed eltrombopag in uno studio di interazione farmacologica ha aumentato l'esposizione di OATP1B1 e BCRP del substrato rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5). Negli studi clinici con eltrombopag, è stata raccomandata una riduzione del 50% della dose delle statine.

Eltrombopag chela i cationi polivalenti quali ferro, calcio, magnesio, alluminio, selenio e zinco (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

Studi *in vitro* hanno dimostrato che eltrombopag non è un substrato per il polipeptide trasportatore dell'anione organico, OATP1B1, ma è un inibitore di questo trasportatore (valore IC₅₀ di 2,7 Mm [1,2 µg/mL]). Studi *in vitro* hanno anche dimostrato che eltrombopag è substrato e inibitore di BCRP (*breast cancer resistance protein*) (valore CI₅₀ di 2,7 µM [1,2 µg/mL]).

Popolazioni speciali di pazienti

Compromissione renale

La farmacocinetica di eltrombopag è stata studiata dopo somministrazione di eltrombopag in pazienti adulti con compromissione renale. Dopo somministrazione di una singola dose da 50 mg, l'AUC_{0-∞} di eltrombopag è stata dal 32% al 36% più bassa nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata, e del 60% più bassa nei pazienti con compromissione renale severa, in confronto ai volontari sani. Vi è stata una sostanziale variabilità ed una significativa sovrapposizione nelle esposizioni tra i pazienti con compromissione renale ed i volontari sani. Le concentrazioni di eltrombopag non legato (attivo) per questo medicinale altamente legato alle proteine non sono state misurate. I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono usare eltrombopag con cautela e sotto un attento monitoraggio, ad esempio attraverso l'analisi della creatinina sierica e/o le analisi delle urine (vedere paragrafo 4.2). L'efficacia e la sicurezza di eltrombopag non sono state stabilite nei pazienti sia con compromissione renale che con compromissione epatica da moderata a severa.

Compromissione epatica

La farmacocinetica di eltrombopag è stata studiata dopo somministrazione di eltrombopag in pazienti adulti con compromissione epatica. Dopo la somministrazione di una singola dose da 50 mg, l'AUC_{0-∞} di eltrombopag è stata del 41% più alta nei pazienti con compromissione epatica lieve, e dall'80% al 93% più alta nei pazienti con compromissione epatica da moderata a severa, in confronto a volontari sani. Vi è stata una sostanziale variabilità ed una significativa sovrapposizione nelle esposizioni tra i pazienti con compromissione epatica ed i volontari sani. Le concentrazioni di eltrombopag non legato (attivo) per questo medicinale altamente legato alle proteine non sono state misurate.

L'influenza della compromissione epatica sulla farmacocinetica di eltrombopag a seguito di somministrazioni ripetute è stata valutata utilizzando una analisi di farmacocinetica di popolazione in 28 adulti sani e in 714 pazienti con compromissione epatica (673 pazienti con infezione da HCV e 41 pazienti con malattia epatica cronica di altra eziologia). Di questi 714 pazienti, 642 avevano compromissione epatica lieve, 67 compromissione epatica moderata e 2 compromissione epatica severa. Rispetto ai volontari sani, i pazienti con compromissione epatica lieve avevano valori plasmatici di AUC_(0-τ) di eltrombopag più elevati di circa il 111% (95% IC: da 45% a 283%) e i pazienti con compromissione epatica moderata avevano valori di AUC_(0-τ) plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 183% (95% IC: da 90% a 459%).

Pertanto, eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con compromissione epatica (punteggio Child-Pugh ≥5) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). Per i pazienti con infezione da HCV iniziare eltrombopag alla dose di 25 mg una volta al giorno (vedere paragrafo 4.2).

Etnia

L'influenza dell'etnia est-asiatica nella farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 111 adulti sani (31 est-asiatici) e 88 pazienti con ITP (18 est-asiatici). In base alle stime dalle analisi farmacocinetiche di popolazione, i pazienti con ITP est-asiatici avevano valori di AUC_(0-τ) plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 49% rispetto a pazienti non est-asiatici, che erano prevalentemente caucasici (vedere paragrafo 4.2).

L'influenza dell'etnia est/sud-est asiatica sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando un'analisi farmacocinetica di popolazione in 635 pazienti con infezione da HCV (145 est-asiatici e 69 sud-est asiatici). In base alle stime dall'analisi di farmacocinetica di popolazione i pazienti di etnia est/sud-est asiatica avevano valori di $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 55% in confronto a pazienti di altre etnie, che erano prevalentemente caucasici (vedere paragrafo 4.2).

Genere

L'influenza del genere sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 111 adulti sani (14 di genere femminile) in 88 pazienti con ITP (57 di genere femminile). In base alle stime dell'analisi farmacocinetica di popolazione, le pazienti con ITP di genere femminile avevano valori di $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 23% in confronto ai pazienti di genere maschile, senza aggiustamenti per le differenze di peso corporeo.

L'influenza del genere sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 635 pazienti con infezione da HCV (260 femmine). In base alle stime del modello, le pazienti di genere femminile con infezione da HCV avevano valori di $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 41% in confronto ai pazienti di genere maschile.

Età

L'influenza dell'età sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 28 soggetti sani, 673 pazienti con infezione da HCV e 41 pazienti con malattia epatica cronica di altra eziologia con un intervallo di età compreso tra i 19 e i 74 anni. Non sono disponibili dati di farmacocinetica sull'uso di eltrombopag in pazienti di età ≥ 75 anni. In base alla stima del modello, i pazienti anziani (≥ 65 anni) avevano valori di $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag maggiori di circa il 41% rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica (età compresa tra 1 e 17 anni)

La farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata in 168 pazienti pediatrici con ITP in due studi con somministrazione una volta al giorno, TRA108062/PETIT e TRA115450/PETIT-2. La clearance plasmatica apparente di eltrombopag dopo somministrazione orale (CL/F) è aumentata con l'aumentare del peso corporeo. Gli effetti dell'etnia e del genere sulle stime plasmatiche di eltrombopag CL/F erano coerenti tra i pazienti pediatrici e adulti. Pazienti pediatrici est/sud-est asiatici con ITP avevano valori di $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag superiore di circa il 43% rispetto ai pazienti non asiatici. I pazienti pediatrici con ITP di genere femminile hanno avuto un aumento di circa il 25% dell' $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica di eltrombopag rispetto ai pazienti di genere maschile.

I parametri farmacocinetici di eltrombopag nei pazienti pediatrici con ITP sono riportati nella tabella 11.

Tabella 11 Media geometrica (95% IC) dei parametri farmacocinetici allo steady-state della concentrazione plasmatica di eltrombopag in pazienti pediatrici con ITP (regime di dosaggio pari a 50 mg una volta al giorno)

Età	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)
Da 12 a 17 anni (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
Da 6 a 11 anni (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
Da 1 a 5 anni (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Dati presentati come media geometrica (95% IC). $AUC_{(0-\tau)}$ e C_{max} sono basate sulle stime post-hoc della popolazione di farmacocinetica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute

Eltrombopag non stimola la produzione di piastrine nei topi, ratti o cani a causa della specificità dell'unico recettore TPO. Pertanto i dati derivati da questi animali non rappresentano un modello completo per valutare i potenziali effetti avversi correlati alla farmacologia di eltrombopag nell'uomo, inclusi gli studi sulla riproduzione e sulla cancerogenicità.

Nei roditori è stata individuata cataratta correlata al trattamento ed era dose e tempo dipendente. A esposizioni superiori o uguali a 6 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizioni 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC, è stata osservata cataratta nei topi dopo 6 settimane e nel ratto dopo 28 settimane di trattamento. A esposizioni superiori o uguali a 4 volte l'esposizione umana nei pazienti con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizioni 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC, sono state osservate cataratte nei topi dopo 13 settimane e nei ratti dopo 39 settimane di trattamento. A dosi non tollerate in ratti giovani in pre-svezzamento somministrate dal giorno 4 al 32 (approssimativamente equivalenti ad un essere umano di 2 anni alla fine del periodo di), sono state osservate opacità oculari (istologia non eseguita) a 9 volte la massima esposizione clinica umana nei pazienti pediatrici con ITP a dosi di 75 mg/die pari, sulla base della AUC. Tuttavia, non sono state osservate cataratte nei ratti giovani a cui venivano somministrate dosi tollerate pari a 5 volte l'esposizione clinica nell'uomo in pazienti pediatrici con ITP, sulla base dell'AUC. Non sono state osservate cataratte nei cani adulti dopo 52 settimane di trattamento a dosi pari a 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die ed equivalenti all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC).

La tossicità tubulare renale è stata osservata in studi della durata massima di 14 giorni su topi e ratti e ad esposizioni che erano generalmente associate a morbidità e mortalità. Tossicità tubulare è stata anche osservata in uno studio di cancerogenesi orale a 2 anni nei topi a dosi di 25, 75 e 150 mg/kg/die. Gli effetti sono stati meno severi alle dosi più basse e sono stati caratterizzati da una gamma di alterazioni rigenerative. L'esposizione alla dose più bassa era pari a 1,2 o 0,8 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a 0,6 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC. Non sono stati osservati effetti renali nei ratti dopo 28 settimane o nei cani dopo 52 settimane ad esposizioni 4 e 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti con ITP e 3 e 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizioni 2 volte ed equivalenti all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC.

Degenerazione e/o necrosi degli epatociti, spesso accompagnata da aumento degli enzimi epatici sierici, è stata osservata nei topi, ratti e cani a dosi che erano associate a morbidità e mortalità o che erano scarsamente tollerate. Non sono stati osservati effetti epatici dopo trattamento cronico nei ratti (28 settimane) e nei cani (52 settimane) a esposizioni 4 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti con ITP e esposizioni 3 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a 2 volte o equivalente all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC.

In studi a breve termine, a dosi scarsamente tollerate nei ratti e nei cani (esposizione superiore a 10 o 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizione superiore a 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC), sono state osservate riduzione della conta dei reticolociti e iperplasia eritroide rigenerativa del midollo osseo (solo nei ratti). Non sono stati osservati effetti degni di nota sulla conta della massa dei globuli rossi o dei reticolociti dopo trattamento fino a 28 settimane nel ratto, 52 settimane nei cani e 2 anni nei topi o nei ratti alle dosi massime tollerate, che corrispondevano a esposizioni da 2 a 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o

pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizioni inferiori o uguali a 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC.

Iperostosi endosteale è stata osservata in uno studio di tossicità a 28 settimane nei ratti ad una dose non tollerata di 60 mg/kg/die (6 volte o 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Non sono state osservate modifiche ossee nei topi o nei ratti dopo una esposizione per tutta la durata della vita (2 anni) a 4 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC.

Cancerogenicità e mutagenicità

Eltrombopag non è risultato cancerogeno nei topi a dosi fino a 75 mg/kg/die o nei ratti a dosi fino a 40 mg/kg/die (esposizioni fino a 4 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Eltrombopag non è stato mutageno o clastogeno in un test di mutazione su batteri o in due test *in vivo* nei ratti (micronucleo e sintesi non schedulata del DNA, 10 volte o 8 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e 7 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sulla C_{max}). Nel test *in vitro* sul linfoma di topo, eltrombopag è risultato marginalmente positivo (aumento di <3 volte della frequenza delle mutazioni). Questi risultati *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che eltrombopag non pone un rischio genotossico per l'uomo.

Tossicità riproduttiva

Eltrombopag non ha avuto effetti sulla fertilità della femmina, sullo sviluppo precoce dell'embrione o sullo sviluppo embriofetale nei ratti a dosi fino a 20 mg/kg/die (2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o adolescenti (da 12 a 17 anni) con ITP alla dose di 75 mg/die ed equivalente all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Inoltre non vi è stato effetto sullo sviluppo embriofetale nei conigli a dosi fino a 150 mg/kg/die, la più alta dose testata (da 0,3 a 0,5 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con ITP alla dose di 75 mg/die e nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Tuttavia nei ratti, alla dose tossica per la madre di 60 mg/kg/die (6 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con ITP alla dose di 75 mg/die e 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC), il trattamento con eltrombopag è stato associato a letalità embrionale (aumento della perdita pre- e post-impianto), riduzione del peso corporeo fetale e del peso dell'utero gravido nello studio sulla fertilità femminile e una bassa incidenza di costole cervicali e una riduzione del peso corporeo fetale nello studio sullo sviluppo embriofetale. Eltrombopag deve essere usato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso giustifica il potenziale rischio per il feto (vedere paragrafo 4.6). Eltrombopag non influenza la fertilità nei ratti maschi a dosi fino a 40 mg/kg/die, la più alta dose testata (3 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con ITP alla dose di 75 mg/die e 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, non vi sono stati effetti indesiderati su gravidanza, sul parto o sull'allattamento di femmine di ratto F0 a dosi non tossiche per la madre (10 e 20 mg/kg/die) e nessun effetto su crescita, sviluppo, funzione neurocomportamentale o riproduttiva della prole (F1). Eltrombopag è stato rilevato nel plasma di tutta la prole F1 di ratto per tutto l'intero periodo di campionamento di 22 ore successivo alla somministrazione del medicinale alle madri F0, suggerendo che l'esposizione dei cuccioli di ratto ad eltrombopag è avvenuta probabilmente attraverso l'allattamento.

Fototossicità

Studi *in vitro* con eltrombopag suggeriscono un potenziale rischio di fototossicità; tuttavia nei roditori non è stata riscontrata alcuna evidenza di fototossicità cutanea (10 o 7 volte l'esposizione clinica

nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e 5 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC) o di fototossicità oculare (esposizioni superiori o uguali a 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e 3 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, sulla base dell'AUC). Inoltre uno studio di farmacologia clinica condotto in 36 soggetti non ha mostrato alcuna evidenza di aumento della fotosensibilità in seguito alla somministrazione di 75 mg di eltrombopag. Questa è stata misurata mediante l'indice di fototossicità ritardata. Tuttavia, non è possibile escludere un potenziale rischio di fotoallergia, non è stato possibile eseguire uno studio preclinico specifico.

Studi su animali giovani

A dosi non tollerate nei ratti pre-svezzamento, sono state osservate opacità oculari. Non sono state osservate opacità oculari a dosi tollerate (vedere la precedente sottosezione "Sicurezza farmacologica e tossicità a dosi ripetute"). In conclusione, tenendo conto dei margini di esposizione basati sull'AUC, non si può escludere un rischio di cataratta correlata alla somministrazione di eltrombopag nei pazienti pediatrici. Non ci sono risultati in ratti giovani che suggeriscano un maggior rischio di tossicità con il trattamento con eltrombopag nei pazienti pediatrici rispetto agli adulti con ITP.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Magnesio stearato

Mannitolo (E421)

Cellulosa microcristallina (Tipo 101)

Cellulosa microcristallina (Tipo 102)

Povidone (K30)

Sodio amido glicolato (Tipo A)

Rivestimento della compressa (per Eltrombopag Abdi 25 mg & 50 mg compresse rivestite con film)

Ipromellosa (E464)

Macrogol/PEG (E1521)

Titanio diossido (E171)

Ossido di ferro rosso (E172)

Ossido di ferro giallo (E172)

Rivestimento della compressa (per Eltrombopag Abdi 75 mg compresse rivestite con film)

Ipromellosa (E464)

Ossido di ferro rosso (E172)

Macrogol/PEG (E1521)

Titanio diossido (E171)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Compresse rivestite con film

Blister in PVC/OPA/Al - alluminio in una confezione contenente 14 o 28 compresse rivestite con film e in una confezione multipla contenente 84 (3 confezioni da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Abdi Farma GmbH
Donnersbergstraße 4
64646 Heppenheim
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

052192010 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192022 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192034 - "25 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 (3X28) COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192046 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192059 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192061 - "50 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 (3X28) COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192073 - "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 14 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192085 - "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 28 COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

052192097 - "75 MG COMPRESSE RIVESTITE CON FILM" 84 (3X28) COMPRESSE IN BLISTER PVC/OPA/AL-AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29.12.2025

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2026