

Spazio riservato al timbro che
indica l'approvazione del testo

Eltrombopag Devatis

Composizione

Principi attivi

Eltrombopag (sotto forma di eltrombopag olamina).

Sostanze ausiliarie

Nucleo della compressa: cellulosa microcristallina (E460i), mannitolo, povidone K30, carbossimetilamido sodico A*, magnesio stearato (E470b).

Rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), titanio diossido (E171), macrogol 4000, polisorbato 80 (solo nelle compresse rivestite con film da 12.5 mg e 25 mg), ossido di ferro rosso (E172) (solo nelle compresse rivestite con film da 50 mg e 75 mg), ossido di ferro nero (E172) (solo nella compressa rivestita con film da 75 mg).

* Una compressa rivestita con film da 12.5 mg contiene al massimo 0.196 mg di sodio.

* Una compressa rivestita con film da 25 mg contiene al massimo 0.392 mg di sodio.

* Una compressa rivestita con film da 50 mg contiene al massimo 0.784 mg di sodio.

* Una compressa rivestita con film da 75 mg contiene al massimo 1.176 mg di sodio.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Compresse rivestite con film contenenti 12.5 mg (equivalenti a 15.9 mg di eltrombopag olamina), 25 mg (equivalenti a 31.9 mg di eltrombopag olamina), 50 mg (equivalenti a 63.8 mg di eltrombopag olamina) e 75 mg (equivalenti a 95.7 mg di eltrombopag olamina).

Indicazioni/possibilità d'impiego

Eltrombopag Devatis è utilizzato per le seguenti indicazioni:

- Per il trattamento di pazienti adulti con porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) persistente da almeno 6 mesi dopo la diagnosi che non hanno risposto in modo adeguato ad altre opzioni terapeutiche (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline o splenectomia) e che presentano un aumentato rischio di sanguinamento a causa di una marcata trombocitopenia.
- Per il trattamento di pazienti pediatrici (a partire dai 6 anni di età) con porpora trombocitopenica idiopatica (ITP) persistente da almeno 6 mesi dopo la diagnosi e che presentano rilevante

tendenza al sanguinamento, che non hanno risposto a un trattamento definito (ad es. IVIG, corticosteroidi) e per i quali la splenectomia non viene considerata come opzione terapeutica.

- Per il trattamento di una trombocitopenia in pazienti adulti a partire dai 18 anni di età affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV), se il grado di trombocitopenia rende impossibile l'inizio di una terapia a base di interferone e/o la sua prosecuzione ottimale.

Eltrombopag Devatis non è stato studiato in associazione a inibitori della proteasi dell'HCV (boceprevir, telaprevir).

Posologia/impiego

Il regime posologico di Eltrombopag Devatis deve essere personalizzato sulla base della conta piastrinica del paziente.

Deve essere utilizzato sempre il regime posologico efficace più basso per raggiungere e mantenere la conta piastrinica conformemente all'indicazione clinica.

Dopo ogni adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis, la conta piastrinica deve essere monitorata almeno una volta alla settimana per un periodo da due a tre settimane. Un nuovo adeguamento della dose può essere preso in considerazione non prima di due settimane, una volta che l'effetto dell'ultimo adeguamento diventa evidente sulla conta piastrinica.

Le compresse devono essere assunte per via orale.

Eltrombopag Devatis deve essere assunto almeno due ore prima o quattro ore dopo l'assunzione di prodotti quali antiacidi, latticini o preparati a base di minerali contenenti cationi polivalenti (ad es. alluminio, calcio, ferro, magnesio, selenio e zinco). Eltrombopag Devatis può essere assunto con cibi privi o poveri (<50 mg) di calcio (cfr. le rubriche «Interazioni» e «Farmacocinetica»).

Porpora trombocitopenica (idiopatica; ITP)

Una volta iniziato il trattamento per ridurre il rischio di sanguinamento, aggiustare la dose per raggiungere e mantenere una conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{l}$.

Gli adeguamenti della dose si basano sull'effetto ottenuto sulla conta piastrinica.

Non si deve superare la dose di 75 mg una volta al giorno. Eltrombopag Devatis deve essere usato solo in pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento a causa di una marcata trombocitopenia. La conta piastrinica deve essere aumentata solo fino a raggiungere un valore necessario a prevenire eventi emorragici, ma non nel range fisiologico.

I pazienti devono essere sottoposti a valutazioni cliniche periodiche e l'eventuale proseguimento della terapia deve essere stabilito dal medico curante su base individuale. Se si interrompe il trattamento, sussiste il rischio di recidiva della trombocitopenia.

Il trattamento della ITP con Eltrombopag Devatis deve essere interrotto se la conta piastrinica non aumenta in modo sufficiente dopo una terapia di quattro settimane alla dose di 75 mg/die.

Adulti

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata di Eltrombopag Devatis in presenza di ITP è di 50 mg una volta al giorno. Nei pazienti di origine asiatica e nei pazienti con insufficienza epatica, la dose iniziale deve essere ridotta a 25 mg (cfr. «Gruppi di pazienti speciali»).

Monitoraggio e adeguamento della dose

Di solito gli adeguamenti della dose vengono effettuati con incrementi di 25 mg. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da ITP possono richiedere una combinazione di compresse di differente dosaggio in giorni differenti.

Tabella 1: Adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis in pazienti adulti affetti da ITP

Conta piastrinica	Adeguamento della dose
<50 000/ μ l dopo almeno 2 settimane di trattamento	Aumento della dose di 25 mg.
da $\geq 200\ 000/\mu$ l a $\leq 400\ 000/\mu$ l	Riduzione della dose di 25 mg. Nei pazienti trattati con Eltrombopag Devatis 25 mg è necessario prendere in considerazione un dosaggio di 12.5 mg.
>400 000/ μ l	Interrompere il trattamento con Eltrombopag Devatis. In caso di conta piastrinica <150 000/ μ l, iniziare il trattamento con una dose giornaliera più bassa. Nei pazienti trattati con Eltrombopag Devatis è necessario prendere in considerazione un dosaggio di 12.5 mg.

Pazienti pediatrici

La dose iniziale raccomandata di Eltrombopag Devatis in presenza di ITP dipende dal peso corporeo (kg) e dall'etnia.

L'adeguamento della dose deve essere effettuato tenendo conto delle esigenze cliniche e, se necessario, in base alle misure previste (ad es. procedure neurochirurgiche). La conta piastrinica target è >50 000/ μ l e deve essere titolata a discrezione del medico.

Pazienti pediatrici dai 6 ai 17 anni di età

Dose iniziale

Origine non asiatica, peso corporeo ≥ 27 kg: 50 mg una volta al giorno.

Origine non asiatica, peso corporeo <27 kg: 37.5 mg una volta al giorno.

Origine asiatica, senza indicazioni sul peso: 25 mg una volta al giorno.

Nei pazienti con insufficienza epatica, la dose iniziale deve essere ridotta a 25 mg (cfr. «Gruppi di pazienti speciali»).

Monitoraggio e adeguamento della dose

Di solito gli adeguamenti della dose vengono effettuati con incrementi di 25 mg. Tuttavia, alcuni pazienti affetti da ITP possono richiedere una combinazione di compresse di differente dosaggio in giorni differenti.

Tabella 2: Adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis in pazienti pediatriche affette da ITP da 6 a 17 anni di età

Conta piastrinica	Adeguamento della dose
<50 000/ μ l dopo almeno 2 settimane di trattamento	Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 75 mg/die.
da $\geq 200\ 000/\mu$ l a $\leq 400\ 000/\mu$ l	Ridurre la dose giornaliera di 25 mg. Nei pazienti trattati con Eltrombopag Devatis è necessario prendere in considerazione un dosaggio di 12.5 mg.
>400 000/ μ l	Interrompere il trattamento con Eltrombopag Devatis. In caso di conta piastrinica <150 000/ μ l, iniziare il trattamento con una dose giornaliera più bassa. Nei pazienti trattati con Eltrombopag Devatis è necessario prendere in considerazione un dosaggio di 12.5 mg.

Trombocitopenia da infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV)

Quando Eltrombopag Devatis è usato in combinazione con regimi terapeutici antivirali a base di peginterferone, devono essere osservate le istruzioni posologiche riportate nelle informazioni professionali di tutti i medicinali co-somministrati.

L'induzione della conta piastrinica, che consente una terapia anti-HCV a base di peginterferone, deve essere eseguita con la dose più bassa possibile di Eltrombopag Devatis e sotto controllo tramite ECG dell'intervallo QT (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). Se la dose giornaliera di Eltrombopag Devatis è inferiore a 25 mg, si consiglia di considerare 25 mg a giorni alterni.

Durante la terapia antivirale, lo scopo del trattamento deve essere quello di mantenere una conta piastrinica che, da un lato, riduca al minimo il rischio di emorragie e trombosi e, dall'altro, sia compatibile con una terapia a base di peginterferone a dosaggio pieno (Tabella 3).

Negli studi clinici, la conta piastrinica solitamente è aumentata entro una settimana dall'inizio della terapia con eltrombopag.

Eltrombopag Devatis deve essere usato solo in pazienti con un aumentato rischio di sanguinamento a causa di una marcata trombocitopenia. La conta piastrinica deve essere aumentata solo per raggiungere un valore necessario a prevenire eventi emorragici, ma non nel range fisiologico.

Dose iniziale

La terapia con Eltrombopag Devatis in pazienti con HCV deve essere iniziata alla dose di 25 mg una volta al giorno.

Monitoraggio e adeguamento della dose

Gli adeguamenti della dose dipendono dall'effetto ottenuto sulla conta piastrinica. L'adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis avviene a incrementi di 25 mg a intervalli di due settimane fino al raggiungimento della conta piastrinica necessaria per iniziare la terapia antivirale.

Stabilizzazione della conta piastrinica durante la terapia antivirale:

Al fine di evitare una riduzione della dose di peginterferone, durante la terapia antivirale è necessario adeguare continuamente anche la dose di Eltrombopag Devatis tenendo sotto controllo la conta piastrinica. Si consiglia di effettuare un emocromo completo ogni due settimane. In caso di conta piastrinica instabile durante la terapia antivirale, i controlli devono essere eseguiti settimanalmente. L'adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis deve essere effettuato conformemente alle indicazioni della Tabella 3. Il range target della conta piastrinica oscilla tra 75 000 e 100 000/ μ l. Non si deve superare la dose di 100 mg una volta al giorno.

Tabella 3: Adeguamento della dose di Eltrombopag Devatis nei pazienti affetti da HCV durante la terapia antivirale

Conta piastrinica	Adeguamento della dose a intervalli di 2 settimane
<50 000/ μ l	Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino a una dose massima di 100 mg
da $\geq$ 50 000/ μ l a $\leq$ 200 000/ μ l	Usare la dose più bassa di Eltrombopag Devatis necessaria per evitare di ridurre la dose di peginterferone.
da >200 000/ μ l a $\leq$ 400 000/ μ l	Ridurre la dose giornaliera di 25 mg. Attendere 2 settimane prima di valutare di nuovo l'effetto della terapia e, se necessario, adeguare di nuovo il dosaggio. Dopo l'inizio della terapia antivirale la conta piastrinica può diminuire, pertanto evitare una riduzione immediata della dose di Eltrombopag Devatis.
>400 000/ μ l	Sospendere Eltrombopag Devatis, aumentare la frequenza della conta piastrinica a 2 volte a settimana.

	Una volta che la conta piastrinica è $\leq 150\,000/\mu\text{l}$, riprendere il trattamento a una dose giornaliera ridotta di 25 mg. Nei pazienti che assumono già 25 mg di Eltrombopag Devatis, ridurre la dose a 12.5 mg una volta al giorno.
--	---

Interruzione della terapia

La terapia con Eltrombopag Devatis deve essere interrotta quando viene sospesa la terapia antivirale. Un'eccessiva reazione della conta piastrinica e valori epatici elevati possono richiedere l'interruzione di Eltrombopag Devatis (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Indipendentemente dalla decisione di continuare la terapia antivirale, l'interruzione di Eltrombopag Devatis deve essere presa in considerazione nei pazienti con HCV di genotipo 1/4/6 se un paziente non ha raggiunto una risposta virologica (=riduzione dell'RNA di HCV nel sangue di un fattore >100) entro 12 settimane. Se dopo 24 settimane di terapia l'RNA dell'HCV è ancora rilevabile, Eltrombopag Devatis deve essere interrotto (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Gruppi di pazienti speciali

Bambini e adolescenti

Eltrombopag Devatis non è raccomandato nei bambini di età inferiore a un anno con ITP persistente da almeno 6 mesi non essendo disponibili dati sufficienti su sicurezza ed efficacia.

La sicurezza e l'efficacia di eltrombopag nel trattamento di bambini e adolescenti di età inferiore ai 2 anni con trombocitopenia in presenza di infezione cronica da HCV, non sono dimostrate.

Non sono disponibili dati su bambini e adolescenti con compromissione della funzionalità renale o epatica in tutte le indicazioni. Pertanto, non è possibile fornire raccomandazioni terapeutiche.

Pazienti anziani

I dati sulla somministrazione di eltrombopag in pazienti di età superiore ai 65 anni sono limitati. Negli studi clinici condotti su pazienti con ITP, non sono state rilevate differenze clinicamente significative per quanto riguarda la sicurezza di eltrombopag tra pazienti più giovani e quelli dai 65 anni in su.

Al contrario, nei pazienti con HCV trattati con eltrombopag eventi avversi gravi sono stati più frequenti nei pazienti anziani, in particolare emorragie gastrointestinali (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»), oltre a efficacia limitata in questo sottogruppo (cfr. «Proprietà/effetti»).

Pazienti adulti asiatici

Nei pazienti di origine asiatica (come cinesi, giapponesi, taiwanesi o coreani), compresi quelli con insufficienza epatica, il trattamento iniziale con Eltrombopag Devatis deve essere avviato alla dose di 25 mg una volta al giorno (cfr. «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»).

Ulteriori aggiustamenti della dose devono essere effettuati sotto controllo continuo della conta piastrinica secondo i criteri standard (Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3).

Pazienti adulti con insufficienza renale

I pazienti adulti con disturbi della funzionalità renale devono usare Eltrombopag Devatis con cautela e sotto stretto monitoraggio, poiché non vi è esperienza clinica sul suo impiego in tale gruppo di pazienti.

Pazienti adulti con disturbo della funzionalità epatica

In pazienti adulti con ITP e cirrosi epatica, Eltrombopag Devatis deve essere somministrato con cautela, sotto stretto monitoraggio e con adeguamenti della dose a intervalli non inferiori a tre settimane (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»). In caso di punteggio Child-Pugh ≥ 5 , la dose iniziale di Eltrombopag Devatis deve essere ridotta a 25 mg al giorno.

I pazienti adulti con infezione cronica da HCV e insufficienza epatica devono essere trattati con la dose iniziale standard da 25 mg una volta al giorno e ulteriori adeguamenti della dose devono essere effettuati sotto controllo costante della conta piastrinica secondo i criteri standard (Tabella 1, Tabella 2, Tabella 3) (cfr. anche le rubriche «Farmacocinetica», «Cinetica di gruppi di pazienti speciali»). I pazienti con punteggio Child-Pugh > 9 non sono stati inclusi negli studi condotti su pazienti con HCV e ITP.

Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo eltrombopag o a un qualsiasi altro componente del medicamento.

Avvertenze e misure precauzionali

L'efficacia e la sicurezza di eltrombopag nel trattamento di altre patologie trombocitopeniche, come la trombocitopenia indotta da chemioterapia o la sindrome mielodisplastica (SMD), non sono state stabilite.

Dall'indicazione di SAA, sono disponibili solo dati di sicurezza limitati provenienti da uno studio in aperto. A causa della maggiore esposizione richiesta per questa indicazione, non si può escludere una maggiore frequenza e/o una maggiore gravità degli effetti indesiderati descritti di seguito (in particolare epatotossicità ed eventi tromboembolici). Lo stesso vale per le interazioni farmacologiche (cfr. «Interazioni»).

Sostanze ausiliarie di particolare interesse

Sodio

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa rivestita con film, il che lo rende essenzialmente «privo di sodio».

Neutropenie di grado 4 ($< 500/\mu\text{l}$) e monitoraggio dell'emocromo nei pazienti pediatrici con ITP

In due studi controllati verso placebo (PETIT e PETIT2) condotti su pazienti pediatrici (di età compresa tra 1 e 17 anni) con ITP persistente da almeno 6 mesi, sono stati osservati 3 casi (2.8%) di neutropenia di grado 4 ($<500/\mu\text{l}$) durante il trattamento con eltrombopag e nessun caso durante il trattamento con placebo. In un caso è stata osservata polmonite micotica. Neutropenie di qualsiasi livello di gravità sono state osservate nel 15.9% dei pazienti trattati con eltrombopag e nel 10.0% dei pazienti trattati con placebo. Durante il trattamento con eltrombopag, i pazienti pediatrici devono essere sottoposti a controlli periodici dell'emocromo (come pure a ulteriori controlli ematici in presenza di febbre). I pazienti e i loro genitori devono essere informati che, in presenza di febbre, devono rivolgersi immediatamente a un medico o recarsi in ospedale.

Decessi in pazienti trombocitopenici con epatite C

In due studi controllati condotti su pazienti trombocitopenici con epatite C (ENABLE 1 e ENABLE 2), durante la terapia antivirale a base di peginterferone, nei pazienti con infezioni da HCV di genotipo 1/4/6 e/o danno epatico avanzato espresso da un punteggio per patologie epatiche allo stadio terminale (Model for End-Stage Liver Disease, MELD ≥ 10 , stadio della fibrosi al fibroscan F3 o F4, albumina <3.5 g/dl) trattati con eltrombopag i decessi sono risultati più frequenti. Complessivamente, è deceduto il 3% dei pazienti nel gruppo eltrombopag rispetto al 2% nel gruppo placebo. Le principali cause di morte sono state scompenso epatico ed emorragie, tra cui emorragia da varici esofagee.

Disturbi della funzionalità epatica ed epatotossicità

Eltrombopag inibisce l'UDP-glucosil-transferasi 1A1 (UGT1A1) e il polipeptide trasportatore di anioni organici P1B1 (OATP1B1) e ciò può portare a iperbilirubinemia indiretta.

Il trattamento con Eltrombopag Devatis può causare alterazioni dei valori di laboratorio epatobiliari, epatotossicità grave e danno epatico potenzialmente fatale.

La somministrazione di Eltrombopag Devatis in pazienti con disturbi della funzionalità epatica richiede cautela. È obbligatorio monitorare i valori di laboratorio (cfr. di seguito).

Dati clinici

Negli studi clinici con eltrombopag è stato osservato un aumento dei livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina indiretta. Ciò si è verificato circa tre mesi dopo l'inizio del trattamento. Dopo la sospensione di eltrombopag, tali alterazioni epatiche sono risultate reversibili.

Pazienti con ITP

Negli studi clinici, in presenza di ITP persistente da almeno 6 mesi, tale aumento è risultato nella maggior parte dei casi lieve (grado 1-2), reversibile e non accompagnato da sintomi clinicamente rilevanti, indicativi di un disturbo della funzionalità epatica. In due studi controllati verso placebo su

adulti con ITP persistente da almeno 6 mesi dopo la diagnosi, è stato riscontrato un aumento dell'ALT nel 5.7% dei pazienti trattati con eltrombopag e nel 4.0% dei pazienti trattati con placebo.

Nello studio pediatrico PETIT2 è stato riportato un aumento dei valori di ALT $\geq 3 \times \text{ULN}$ nel braccio eltrombopag in 4 dei 26 pazienti della coorte 2 (6-11 anni) e in 1 dei 14 pazienti della coorte 3 (da 1 a 5 anni) rispetto a 0 casi riscontrati nel braccio placebo. Nella coorte 1 (12-17 anni) non sono stati osservati casi analoghi.

Variazioni dei valori di laboratorio epatobiliari (pazienti con eventi che soddisfacevano almeno un criterio) sono state osservate negli studi pediatrici nel 7.5% nel gruppo eltrombopag rispetto al 2% nel gruppo placebo, mentre eventi epatobiliari sono stati rilevati nel 6.5% e nello 0% dei pazienti, rispettivamente.

Pazienti con SAA

Nello studio in aperto sulla SAA è stato riportato un aumento dell'ALT nel 19% dei pazienti del gruppo eltrombopag.

In uno studio clinico in aperto, a braccio singolo, condotto su pazienti affetti da SAA non pretrattati con terapia immunosoppressiva definitiva, i quali erano in terapia con eltrombopag in associazione con h-ATG e ciclosporina, un valore di ALT o AST $>3 \times \text{ULN}$ con un livello di bilirubina totale $>1.5 \times \text{ULN}$ è stato osservato in 40 su 92 pazienti. Nessuno di questi aumenti ha comportato l'interruzione del trattamento.

Adeguamento della dose

Nei pazienti con ITP e HCV, i livelli sierici di ALT, AST e bilirubina devono essere determinati prima dell'inizio del trattamento con Eltrombopag Devatis, ogni due settimane durante la fase di adeguamento della dose e mensilmente dopo il raggiungimento di una dose stabile. Un livello elevato di bilirubina totale deve essere frazionato in bilirubina diretta e indiretta. In caso di valori epatici anormali, i test devono essere ripetuti entro 3-5 giorni. Se i risultati vengono confermati, i valori epatici nel siero devono essere monitorati fino alla loro normalizzazione, stabilizzazione o ritorno al livello basale all'inizio della terapia. Eltrombopag Devatis deve essere interrotto se i livelli di ALT aumentano a $\geq 3 \times \text{ULN}$ (limite superiore della norma) nei pazienti con funzionalità epatica normale o a $\geq 3 \times$ basale (o $>5 \times \text{ULN}$ se tale valore è inferiore) nei pazienti con aumento preesistente dei valori epatici e se quest'aumento:

- continua ulteriormente, oppure
- persiste per 4 settimane, oppure
- è accompagnato da un valore elevato per la bilirubina diretta, oppure
- è accompagnato da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di insufficienza epatica.

Prima di iniziare il trattamento si deve escludere la presenza di una sindrome di Gilbert (cfr. «Farmacocinetica»).

Disturbi e scompenso della funzione epatica nei pazienti trombocitopenici con epatite C

In due studi clinici controllati (ENABLE 1 e ENABLE 2) condotti su pazienti trombocitopenici con infezione cronica da HCV l'insorgenza di uno scompenso epatico è risultata più elevata in corso di terapia antivirale a base di peginterferone e trattamento concomitante con eltrombopag rispetto al placebo (13% vs 7%). Lo scompenso è stato associato a sintomi quali itterizia, ascite, encefalopatia epatica, sindrome epatorenale ed emorragia da varici esofagee, talvolta con esito fatale.

Nei pazienti con malattia epatica avanzata già al basale (albumina <3.5 g/dl, punteggio MELD ≥ 10 e/o punteggio al fibroscan/elastografia F3 o F4), il rischio di scompenso epatico e di eventi letali è risultato più alto. Questi pazienti ad alto rischio devono essere attentamente monitorati per segni di imminente scompenso epatico. Si devono rispettare i corrispondenti criteri di sospensione per Eltrombopag Devatis (cfr. «Posologia/impiego») e per i medicinali antivirali (cfr. le rispettive informazioni professionali).

Complicazioni trombotiche/tromboemboliche e trombosi della vena porta

I livelli piastrinici sopra il range normale costituiscono un rischio di complicanze tromboemboliche. La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente. Se la conta piastrinica supera il valore target, la dose deve essere ridotta o il trattamento deve essere interrotto.

Negli studi condotti su pazienti con ITP, eventi tromboembolici (TEE) come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, attacco ischemico transitorio, infarto miocardico, ictus ischemico o sospetto PRIND (deficit neurologico ischemico reversibile prolungato) sono stati osservati nel 3.8% dei pazienti.

Eventi tromboembolici sono stati riferiti anche in presenza di conte piastriniche basse e normali. La somministrazione di Eltrombopag Devatis in pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolia (ad es. fattore V di Leiden, deficit di ATIII, sindrome antifosfolipidica) richiede particolare cautela.

Nei pazienti con ITP e insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh ≥ 5) e/o cirrosi epatica, la terapia con eltrombopag è associata a un aumentato rischio di trombosi della vena porta. In questa popolazione a rischio, il beneficio atteso deve essere attentamente valutato rispetto a questo rischio e l'eventuale somministrazione di Eltrombopag Devatis in pazienti con insufficienza epatica deve avvenire prestando maggiore cautela (cfr. le rubriche «Posologia/impiego» e «Effetti indesiderati»). Eltrombopag Devatis non è indicato per il trattamento della trombocitopenia in pazienti con malattia epatica cronica per i quali sono in programma procedure invasive. In uno studio controllato su questa popolazione di pazienti (n=288), i pazienti che hanno ricevuto 75 mg di eltrombopag al giorno per 14 giorni hanno mostrato un aumento del rischio di eventi trombotici/trombosi della vena porta. Nei pazienti adulti con malattia epatica cronica, i TEE sono stati osservati con eltrombopag nel 4% dei pazienti (tutti al sistema della vena porta) e con placebo nell'1% dei pazienti (1 TEE al sistema della vena porta, 1 infarto miocardico). In cinque pazienti trattati con eltrombopag, il TEE si è verificato

entro 14 giorni dall'interruzione della terapia con eltrombopag e con una conta piastrinica >200 000/ μ l.

In due studi controllati su pazienti trombocitopenici con epatite C (ENABLE 1 e ENABLE 2), durante la terapia antivirale a base di peginterferone, il 3% dei pazienti del gruppo sottoposto a terapia concomitante con eltrombopag ha sviluppato un TEE rispetto all'1% registrato nel gruppo placebo (più comunemente una trombosi della vena porta).

Emorragie gastrointestinali nei pazienti trombocitopenici con epatite C

Nei pazienti in terapia antivirale a base di peginterferone sono state osservate emorragie gastrointestinali gravi, a volte fatali, durante il trattamento con eltrombopag. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati per tale evenienza.

Emorragie a seguito di interruzione di eltrombopag

Dopo l'interruzione di eltrombopag nei pazienti con ITP e HCV, nella maggior parte dei casi la conta piastrinica ritorna ai livelli basali prima dell'inizio della terapia entro due settimane. Ciò aumenta il rischio di emorragia e talvolta compaiono eventi emorragici. Dopo la sospensione di Eltrombopag Devatis, la conta piastrinica deve essere monitorata settimanalmente per un periodo di quattro settimane.

Prolungamento dell'intervallo QT

In due studi clinici controllati (ENABLE 1 e ENABLE 2) su pazienti trombocitopenici con epatite C, gli intervalli QT oltre 500 msec sono stati osservati più frequentemente nel gruppo eltrombopag rispetto al gruppo placebo (13/955 vs 2/484). Il prolungamento del QT può aumentare il rischio di aritmie ventricolari (compresa la torsione di punta) e di arresto cardiaco.

L'entità del prolungamento dell'intervallo QT aumenta in modo dose-dipendente. Nei pazienti con anemia aplastica grave, non è possibile escludere prolungamenti del QT clinicamente rilevanti a causa della maggiore esposizione rispetto ai soggetti sani e ai pazienti di altre indicazioni (cfr. «Farmacocinetica») nonché a causa dei numerosi medicinali concomitanti. Pertanto, deve essere somministrata la dose efficace più bassa. Prima della prima dose di Eltrombopag Devatis e al raggiungimento dello stato di equilibrio dinamico dopo 3-4 settimane, nonché alla prima somministrazione e dopo ogni aumento della dose, è necessario effettuare controlli dell'ECG e dell'intervallo QT. Inoltre, si raccomanda un attento monitoraggio degli elettroliti corrispondenti. Se si verificano prolungamenti del QT, si deve ridurre la dose o interrompere Eltrombopag Devatis. Occorre prestare particolare attenzione in presenza di altri fattori di rischio per aritmie, come squilibri elettrolitici (quali ipokaliemia o ipomagnesiemia), sindrome del QT lungo congenita o acquisita, marcata bradicardia, recente infarto miocardico acuto o insufficienza cardiaca non compensata, così come in caso di trattamento concomitante con medicinali che causano un prolungamento dell'intervallo QT o associati a tachicardia ventricolare atipica. Questi includono in particolare alcuni

antiaritmici (ad es. chinidina, disopiramide, amiodarone), alcuni agenti antimicrobici (ad es. macrolidi, chinoloni, antifungini triazolici), metadone, alcuni antistaminici, antidepressivi triciclici, inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e neurolettici.

Squilibri elettrolitici come ipokaliemia e ipomagnesiemia devono essere corretti prima di iniziare il trattamento con Eltrombopag Devatis.

Neoplasie maligne e progressione tumorale

Non si può escludere che gli agonisti dei recettori della TPO possano favorire la progressione delle neoplasie maligne ematologiche (ad es. SMD o LMA). Eltrombopag Devatis non è indicato per il trattamento della trombocitopenia correlata a SMD. In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto su pazienti adulti affetti da SMD, casi di progressione da SMD a LMA sono stati osservati più frequentemente con eltrombopag che con placebo (12% vs 6%). Anche la mortalità totale è risultata leggermente più elevata nel braccio trattato con eltrombopag rispetto a quello trattato con placebo (32% vs 29%). A causa di questi svantaggi statistici per eltrombopag e della mancanza di efficacia con riferimento all'aumento della conta piastrinica, questo studio è stato interrotto prematuramente.

Cataratta

La cataratta è stata osservata in alcuni studi tossicologici (cfr. «Dati preclinici») condotti con eltrombopag su roditori.

In studi controllati su pazienti trombocitopenici con HCV trattati con terapia a base di interferone (n=1 439), l'8% dei pazienti trattati con eltrombopag ha riportato cataratta di nuova insorgenza o progressione di cataratta preesistente rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo.

Nei due studi (PETIT1 e PETIT2) condotti su pazienti pediatrici con ITP, la formazione di cataratta è stata osservata nell'1.2% di tutti i pazienti trattati con eltrombopag (1 episodio di cataratta nello studio in doppio cieco e 1 episodio di cataratta nella fase in aperto dello studio). Entrambi i pazienti erano stati pretrattati con corticosteroidi sistemici.

Si raccomanda un monitoraggio oftalmologico di routine per escludere la cataratta. Nei bambini e negli adolescenti in terapia con eltrombopag, è necessario eseguire esami periodici con lampada a fessura.

Aberrazioni citogenetiche, SMD e LMA nei pazienti con SAA

Nei pazienti con SAA possono verificarsi anomalie citogenetiche che comportano un rischio di progressione a una SMD o a una LMA. Sulla base dei dati disponibili, non è affidabile valutare se eltrombopag aumenti ulteriormente il rischio di anomalie citogenetiche nei pazienti con SAA. Nello studio clinico di fase II con eltrombopag in pazienti con SAA, 8 su 43 pazienti hanno presentato nuove anomalie citogenetiche (di cui 5 con monosomia 7 prognosticamente sfavorevole). L'intervallo mediano fino alla comparsa di un'anomalia citogenetica è stato di 2.9 mesi.

Nello studio clinico di fase II con eltrombopag in pazienti con SAA, 3 su 43 pazienti hanno ricevuto la diagnosi di SMD. L'intervallo mediano tra l'inizio del trattamento con eltrombopag e la diagnosi è stato di 3 mesi.

Nei pazienti con SAA refrattari alla terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati con immunosoppressori, si consiglia di effettuare un aspirato midollare per analisi citogenetiche prima di iniziare la terapia con Eltrombopag Devatis, dopo 3 mesi di trattamento e dopo 6 mesi dalla sua sospensione.

Prima del trattamento con Eltrombopag Devatis si deve escludere la presenza di una SMD preesistente o di una forma ereditaria di SAA.

Maggiore esposizione nei pazienti con SAA

I dati farmacocinetici su 23 pazienti con SAA suggeriscono che l'esposizione alla dose normalizzata è più alta in questi pazienti rispetto a quelli in altre indicazioni. Sulla base di questi dati limitati non è possibile escludere un aumento del rischio di rare reazioni avverse gravi, come epatotossicità, cardiotoxicità, prolungamento dell'intervallo QT e reazioni di ipersensibilità.

Interazioni

Eltrombopag è un substrato di CYP1A2 e CYP2C8 e un inibitore di CYP2C9 e CYP2C8 *in vitro*.

Eltrombopag è un inibitore *in vitro* di diversi enzimi UGT. Pertanto, si deve usare cautela con combinazioni di medicinali escreti mediante glucuronidazione.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che eltrombopag non è un substrato, ma un inibitore della proteina trasportatrice di anioni organici OATP1B1.

Eltrombopag è anche un substrato e inibitore di BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), ma non un substrato della glicoproteina P. Tuttavia, si deve usare cautela quando si co-somministra con substrati della Pgp.

Influsso di altri medicinali sulla farmacocinetica di eltrombopag

Ciclosporina (inibitore di BCRP):

Con la somministrazione di una singola dose di eltrombopag 50 mg unitamente a 200 mg di ciclosporina, la C_{max} e l' $AUC_{(0-inf)}$ di eltrombopag sono diminuite del 25% (IC 90%: 15%, 35%) e del 18% (IC 90%: 8%, 28%), rispettivamente. In caso di somministrazione concomitante con 600 mg di ciclosporina, la riduzione corrispondente è stata del 39% (IC 90%: 30%, 47%) e del 24% (IC 90%: 14%, 32%), rispettivamente.

Questa diminuzione dell'esposizione non è considerata clinicamente rilevante. Durante il trattamento è consentito un adeguamento della dose di eltrombopag sulla base della conta piastrinica del paziente (cfr. «Posologia/impiego»). Quando eltrombopag viene co-somministrato con ciclosporina, la

conta piastrinica deve essere monitorata almeno una volta alla settimana per due o tre settimane. Se necessario, la dose di eltrombopag deve essere aumentata in base alla conta piastrinica.

Lopinavir/ritonavir:

In volontari sani, la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di eltrombopag unitamente a dosi multiple di LPV/RTV da 400/100 mg due volte al giorno ha causato una riduzione dell' $AUC_{(0-inf)}$ di eltrombopag nel plasma pari al 17% (IC 90%: 6.6%, 26.6%). All'inizio o alla fine della terapia con lopinavir/ritonavir, la conta piastrinica deve essere monitorata almeno una volta alla settimana per 2 o 3 settimane.

Inibitori della proteasi dell'HCV:

La co-somministrazione in soggetti sani di dosi ripetute di boceprevir 800 mg ogni 8 ore o di telaprevir 750 mg ogni 8 ore unitamente a una singola dose di eltrombopag da 200 mg non ha causato un cambiamento clinicamente rilevante nell'esposizione plasmatica di eltrombopag.

Inibitori e attivatori di CYP1A2 e CYP2C8:

La metabolizzazione di eltrombopag vede il coinvolgimento, tra gli altri, di CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 e UGT1A3. Un influsso clinicamente rilevante di medicinali che inducono o inibiscono singolarmente uno qualsiasi di questi enzimi sulle concentrazioni plasmatiche di eltrombopag è improbabile. I medicinali che influenzano contemporaneamente più di una di queste vie metaboliche possono abbassare (ad es. rifampicina) o aumentare (ad es. fluvoxamina) la concentrazione di eltrombopag.

Cotrimossazolo:

Essendo il trimetoprim un inibitore del CYP2C8, non è possibile escludere un'interazione tra eltrombopag e cotrimossazolo. Per tale motivo, la co-somministrazione di eltrombopag con cotrimossazolo richiede cautela.

Cationi polivalenti (chelazione):

Eltrombopag forma complessi chelati con cationi polivalenti come alluminio, calcio, ferro, magnesio, selenio e zinco (cfr. «Farmacocinetica»). La somministrazione di una singola dose di 75 mg di eltrombopag con un antiacido contenente cationi polivalenti (1 524 mg di idrossido di alluminio e 1 425 mg di carbonato di magnesio) ha determinato una riduzione del 70% della C_{max} e dell' $AUC_{(0-inf)}$ di eltrombopag. Eltrombopag deve essere somministrato almeno due ore prima o al più presto quattro ore dopo l'assunzione di antiacidi, latticini o preparati a base di minerali contenenti cationi polivalenti al fine di evitare una riduzione significativa dell'assorbimento di eltrombopag (cfr. «Posologia/impiego»).

Influsso di eltrombopag sulla farmacocinetica di altri medicinali

Statine:

La co-somministrazione di eltrombopag e rosuvastatina ha comportato un aumento dell'esposizione alla rosuvastatina. Questo può riguardare anche altre statine. Pertanto, in caso di somministrazione concomitante di statine ed eltrombopag, si consiglia di ridurre la dose della statina del 50% e di monitorare attentamente il paziente.

Inibitori della proteasi dell'HCV:

Su volontari sani, la co-somministrazione di una singola dose di 200 mg di eltrombopag con telaprevir 750 mg ogni 8 ore non ha indotto variazioni nell'esposizione a telaprevir. Tuttavia, questi dati consentono solo limitatamente un'estrapolazione rispetto alla situazione nei pazienti con HCV. Non sono disponibili informazioni circa l'effetto sull'esposizione a boceprevir.

Lopinavir/ritonavir:

I livelli plasmatici di lopinavir e ritonavir non sono stati influenzati dalla somministrazione concomitante di eltrombopag (100 mg).

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile/contraccezione nelle donne e negli uomini

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

Gravidanza

Non sono noti gli effetti di eltrombopag sulla gravidanza nell'uomo. Studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto (cfr. «Dati preclinici»). L'uso di Eltrombopag Devatis in gravidanza non è raccomandato.

Allattamento

Non è noto se nell'essere umano eltrombopag o i suoi metaboliti vengano escreti nel latte materno. Secondo alcuni studi condotti sui ratti, è probabile che eltrombopag venga escreto nel latte materno (cfr. «Dati preclinici»). Pertanto, si raccomanda di interrompere l'allattamento prima di iniziare la terapia.

Fertilità

Non si è riscontrato alcun effetto sulla fertilità nei ratti maschi e femmine nell'ambito dell'esposizione terapeutica umana. Tuttavia, non si può escludere un rischio per l'essere umano (cfr. «Dati preclinici»).

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Gli effetti di eltrombopag sulla capacità di guidare veicoli o sulla capacità di utilizzare macchine non sono stati studiati. Dalla farmacologia o dal profilo degli effetti collaterali del medicamento non sono emersi effetti sfavorevoli su tali attività. Nella valutazione della capacità del paziente di svolgere compiti che richiedano discernimento come pure capacità motorie e cognitive, è necessario considerare le condizioni cliniche del paziente e il profilo di sicurezza di eltrombopag.

Effetti indesiderati

Di seguito vengono elencati gli effetti indesiderati, classificati secondo le diverse indicazioni. Occorre notare che la comparsa di effetti indesiderati osservati solo in una specifica indicazione negli studi clinici non può essere esclusa anche nelle altre indicazioni. Ciò vale in particolare per l'indicazione della SAA, in quanto i dati disponibili al riguardo sono limitati.

Gli effetti indesiderati gravi più comuni osservati negli adulti durante gli studi su ITP o HCV sono stati epatotossicità ed eventi tromboembolici. Di seguito sono riportate le reazioni avverse da medicamento secondo la classificazione MedDRA e in base alle seguenti categorie di frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1\,000$ e $< 1/100$), raro ($\geq 1/10\,000$ e $< 1/1\,000$), molto raro ($< 1/10\,000$).

Pazienti adulti con ITP persistente da almeno 6 mesi

Le informazioni sottostanti si basano sui dati raccolti da 3 studi in doppio cieco, controllati verso placebo e da 3 studi in aperto, non controllati, per l'indicazione ITP, nei quali un totale di 763 pazienti adulti sono stati esposti a eltrombopag per un periodo mediano di 304 giorni (max 898 giorni).

(Per la sicurezza nella popolazione pediatrica vedere più sotto)

Infezioni ed infestazioni

Comune: influenza, faringite, sinusite, infezione polmonare, herpes orofaringeo, tonsillite.

Tumori benigni, maligni e aspecifici (cisti e polipi compresi)

Non comune: carcinoma della giunzione rettosigmoidea.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Comune: anemia, trombocitopenia, leucocitosi, eosinofilia, leucopenia.

Non comune: aumento della conta dei granulociti bandati, aumento della conta piastrinica, aumento dei livelli di emoglobina, anemia emolitica, anisocitosi, mielocitosi, evidenza di mielociti.

Disturbi del sistema immunitario

Non comune: reazioni di ipersensibilità (ad es. gonfiore del viso).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: ipokaliemia, iperuricemia.

Non comune: aumento di peso, ipocalcemia, anoressia, gotta, aumento delle proteine totali, aumento dell'albumina sierica, aumento dell'appetito, diminuzione dell'albumina sierica.

Disturbi psichiatrici

Comune: insonnia (e altri disturbi del sonno), stati di ansia, depressioni.

Non comune: alterazioni dell'umore, apatia, tristezza.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (24%).

Comune: vertigini, parestesie, emicrania (compresi casi con aura), ipoestesie, sonnolenza.

Non comune: disgeusia, tremore, emiparesi, disturbi dell'equilibrio, disestesie, neuropatia periferica, difficoltà di eloquio.

Patologie dell'occhio

Comune: cataratta, visione annebbiata, emorragie congiuntivali, dolore oculare, secchezza oculare, acuità visiva ridotta.

Non comune: aumento della secrezione lacrimale, blefarite, emorragia retinica, cataratta corticale, astigmatismo, epiteliopatia pigmentosa della retina, cheratocongiuntivite secca.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: dolore alle orecchie.

Patologie cardiache

Non comune: tachicardia, infarto miocardico acuto, disturbi cardiovascolari, palpitazioni, tachicardia sinusale, prolungamento dell'intervallo QT.

Patologie vascolari

Comune: ipertensione, ematomi, vampate di calore, eventi tromboembolici (come trombosi venosa profonda, embolia polmonare), microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta.

Non comune: tromboflebite superficiale, cianosi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: epistassi.

Non comune: apnea del sonno, infarto polmonare, fastidio nasale, afte orofaringee, disturbi ai seni paranasali.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: diarrea (13%), nausea (11%).

Comune: vomito, disturbi all'addome superiore, stitichezza, dispepsia, dolore addominale, sanguinamenti gengivali, sanguinamenti della bocca, emorroidi, disturbi addominali, flatulenza.

Non comune: bocca secca, feci scolorite, glossodinia, defecazione più frequente, ematemesi, fastidio alla bocca, tensione addominale.

Afezioni epatobiliari

Molto comune: aumento dell'ALT (11%).

Comune: aumento dell'AST, aumento della fosfatasi alcalina, iperbilirubinemia, disfunzione epatica.

Non comune: danno epatico da medicamento, epatite, colestasi, lesione epatica. In rari casi è stato osservato un aumento concomitante di ALT e AST.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema cutaneo, prurito, alopecia, petecchie, iperidrosi, orticaria.

Non comune: sanguinamenti cutanei, prurito generalizzato, alterazione del colore della cute, eritema, desquamazione cutanea, dermatosi, melanosi, disturbi della pigmentazione.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: artralgie (12%), dolore dorsale (11%).

Comune: dolore alle estremità, mialgie, dolore muscoloscheletrico (incluso dolore toracico muscoloscheletrico), crampi muscolari, dolore osseo.

Non comune: debolezza muscolare, pesantezza.

Patologie renali e urinarie

Comune: microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta, leucocituria.

Non comune: proteinuria, aumento dei livelli sierici di creatinina, insufficienza renale, aumento del rapporto proteine/creatinina nelle urine, nicturia, aumento dei livelli ematici di urea, aumento del pH delle urine, nefrite da lupus.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento (12%).

Comune: piressia, malattia simil-influenzale, edema periferico, astenia, dolore, dolore toracico (di origine non cardiaca).

Non comune: malessere, infiammazione delle mucose, sudorazione notturna, irrequietezza interiore, disturbi non specificati, infiammazioni di ferite, sensazione di corpo estraneo.

Pazienti pediatrici con ITP

La sicurezza di eltrombopag è stata valutata in due studi in doppio cieco, seguiti da una fase in aperto, condotti su pazienti pediatrici con ITP pretrattata dall'età di 1 anno (cfr. «Proprietà/effetti»). In totale, n=171 fra bambini e adolescenti sono stati esposti a eltrombopag. I seguenti dati provengono

dalla fase di studio randomizzato. Inoltre, sono stati presi in considerazione gli eventi rilevanti della fase in aperto di entrambi gli studi.

Gli effetti indesiderati più comuni in questa popolazione sono stati infezioni delle vie respiratorie superiori, dolore addominale e alterazioni ematologiche.

Infezioni ed infestazioni

Molto comune: infezioni delle vie respiratorie superiori (26%), nasofaringite (16%).

Comune: infezioni opportunistiche (ad es. infezione polmonare micotica), infezione polmonare, ascessi sottocutanei.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: anemia (24%), linfopenia (22%), neutropenia (16%).

Comune: neutropenia di grado 4 (vale a dire $<500/\mu\text{l}$).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune: diminuzione dell'appetito, carenza di vitamina D.

Patologie dell'occhio

Comune: cataratta (tenendo conto delle fasi dello studio in doppio cieco e in aperto).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse (14%).

Comune: dolore alla bocca e alla gola, rinorrea.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: dolore addominale (18%).

Comune: diarrea, mal di denti.

Afezioni epatobiliari

Comune: aumento dell'alanina aminotransferasi a $\geq 3 \times \text{ULN}$, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della fosfatasi alcalina, aumento della bilirubina.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema cutaneo.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: piressia (18%).

Eltrombopag in associazione a una terapia antivirale a base di peginterferone/ribavirina in pazienti adulti con infezione da HCV

Le informazioni riportate di seguito si basano sui dati raccolti da due studi in doppio cieco, controllati con placebo, in cui un totale di n=1 520 pazienti è stato esposto a eltrombopag per un periodo da 1 a 365 giorni (mediana: 182 giorni).

Infezioni ed infestazioni

Comune: infezioni delle vie urinarie, nasofaringite, infezione delle vie respiratorie superiori, influenza, bronchite, herpes orale.

Non comune: gastroenterite, faringite.

Tumori benigni, maligni e aspecifici (cisti e polipi compresi)

Comune: neoplasie maligne del fegato.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto comune: anemia (31%).

Comune: leucopenia, neutropenia, linfopenia, aumento dell'INR, prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, anemia emolitica.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto comune: appetito ridotto (14%).

Comune: perdita di peso, iperglicemia, diminuzione dell'albumina sierica.

Disturbi psichiatrici

Comune: depressione, stati di ansia, disturbi del sonno.

Non comune: confusione, agitazione.

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (22%).

Comune: stordimento, vertigini, difficoltà di concentrazione, disgeusia, letargia, encefalopatia epatica, amnesia, parestesie.

Patologie dell'occhio

Comune: cataratta, essudati retinici, secchezza oculare.

Non comune: ittero sclerale, emorragia retinica.

Patologie cardiache

Comune: palpitazioni.

Non comune: prolungamento dell'intervallo QT.

Patologie vascolari

Comune: eventi tromboembolici (inclusa trombosi della vena porta).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse (12%, parzialmente produttiva).

Comune: dispnea (compresa dispnea da sforzo), dolore orofaringeo.

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (18%), diarrea (16%).

Comune: vomito, dolore addominale, ascite, dispepsia, bocca secca, stitichezza, mal di denti, stomatite, reflusso gastroesofageo, emorroidi, altri disturbi addominali.

Non comune: gastrite, stomatite aftosa, varici esofagee emorragiche, flatulenza.

Afezioni epatobiliari

Comune: iperbilirubinemia, danno epatico indotto da medicinali, itterizia.

Non comune: insufficienza epatica.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: prurito (12%).

Comune: esantema cutaneo, cute secca, eczema, eruzione cutanea pruriginosa, iperidrosi, eritema, prurito generalizzato, alopecia.

Non comune: lesioni cutanee.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: mialgie (11%).

Comune: artralgie, crampi muscolari, dolore dorsale, dolore alle estremità, dolore muscolo-scheletrico, dolore osseo.

Patologie renali e urinarie

Non comune: disuria.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: piressia (26%), affaticamento (25%), malattia simil-influenzale (16%), astenia (13%), brividi (12%).

Comune: irritabilità, dolore, malessere, dolore toracico di origine non cardiaca, edema.

Non comune: sudorazione notturna, fastidio toracico.

Popolazione con SAA non pretrattata con terapia immunosoppressiva definitiva

La sicurezza di eltrombopag in associazione a globulina antitimocitaria equina (h-ATG) e ciclosporina in pazienti con anemia aplastica grave, precedentemente non trattati con alcuna terapia immunosoppressiva definitiva (vale a dire terapia con ATG, alemtuzumab o ciclofosfamide a dosaggio elevato) è stata valutata in uno studio di coorte sequenziale a braccio singolo. In totale nello studio

sono stati arruolati 154 pazienti e sono stati trattati 153 pazienti, 92 dei quali sono stati inseriti nella coorte in cui la terapia concomitante con eltrombopag, h-ATG e ciclosporina è stata avviata alla dose raccomandata e secondo il piano di somministrazione raccomandato (il regime della coorte 3 dello studio): eltrombopag fino a 150 mg una volta al giorno dal giorno 1 al mese 6 (G1-M6) in associazione a h-ATG nei giorni da 1 a 4 e ciclosporina per 6 mesi, seguito da una dose ridotta di ciclosporina (dose di mantenimento) per altri 18 mesi nei pazienti con risposta ematologica a 6 mesi. La durata mediana dell'esposizione a eltrombopag in questa coorte è stata di 183 giorni, con l'83.7% dei pazienti esposti per un periodo >12 settimane. Un riepilogo del profilo di sicurezza è incluso in «Avvertenze e misure precauzionali».

L'unica reazione avversa da medicamento associata ad eltrombopag nei pazienti con SAA che non avevano ancora ricevuto una terapia immunosoppressiva definitiva e mai precedentemente segnalata nel gruppo di studio con SAA refrattaria è stata l'alterazione del colore della cute, inclusa iperpigmentazione (5.4%). Nei pazienti con SAA che non avevano ancora ricevuto una terapia immunosoppressiva definitiva, l'aumento del livello ematico di bilirubina è stato riportato più frequentemente (17.4%) rispetto alla popolazione dello studio con SAA refrattaria.

Le alterazioni nuove o peggiorate dei valori di laboratorio relativi alla funzionalità epatica (grado 3 e grado 4 CTCAE) nella coorte G1-M6 con eltrombopag sono state pari al 15.2% e al 2.2% per l'AST, al 26.4% e al 4.3% per l'ALT e al 12.1% e all'1.1% per la bilirubina, rispettivamente.

Pazienti pediatrici

La valutazione della sicurezza di eltrombopag in pazienti pediatrici di età compresa tra i 2 e i 17 anni si basa su 37 pazienti arruolati nello studio di coorte sequenziale a braccio singolo: 2 pazienti di 2-5 anni, 12 pazienti di 6-11 anni e 23 pazienti di 12-17 anni. Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è risultato coerente con il profilo di sicurezza osservato nella popolazione generale.

Anomalie citogenetiche

Nello studio a braccio singolo su pazienti con SAA che non avevano ancora ricevuto una terapia immunosoppressiva definitiva, gli aspirati midollari di tali pazienti sono stati valutati per anomalie citogenetiche. Durante lo studio in tutte le coorti, 15 pazienti su 153 (10%) hanno sviluppato un'evoluzione citogenetica clonale. 7 pazienti hanno evidenziato la perdita del cromosoma 7, che in 6 casi è avvenuta entro 6.1 mesi. 4 pazienti hanno presentato aberrazioni cromosomiche di significato non chiaro. 3 pazienti hanno evidenziato una delezione del cromosoma 13 considerata un buon fattore prognostico in presenza di anemia aplastica. 1 paziente ha avuto un follow-up del midollo osseo a 5 anni con caratteristiche di displasia caratterizzate da ipercellularità sospetta per un possibile sviluppo di SMD. Nella coorte eltrombopag G1-M6 è stata riportata una nuova variazione citogenetica in 7 pazienti, identificata in 4 pazienti con perdita del cromosoma 7; i 4 casi si sono

verificati entro 6.1 mesi. Non è chiaro se questi risultati siano dovuti alla patologia di base, alla terapia immunosoppressiva e/o al trattamento con eltrombopag.

Popolazione dello studio con SAA refrattaria

La sicurezza di eltrombopag in pazienti con anemia aplastica grave è stata valutata in uno studio in aperto e non controllato (n=43) in cui 11 e 7 pazienti hanno ricevuto eltrombopag per più di 6 e 12 mesi, rispettivamente, con una durata massima di 39 mesi. L'intervallo mediano in cui i pazienti hanno ricevuto il trattamento in studio è stato di 3.6 mesi.

Disturbi psichiatrici

Molto comune: insonnia (12%).

Patologie del sistema nervoso

Molto comune: cefalea (21%), vertigini (14%).

Patologie dell'occhio

Comune: cataratta.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto comune: tosse (23%), dolore orofaringeo (14%), rinorrea (12%).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: nausea (33%), diarrea (21%), dolore addominale (12%).

Affezioni epatobiliari

Molto comune: aumento dei livelli di transaminasi (12%).

Comune: iperbilirubinemia.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: esantema cutaneo, dermatite esfoliativa, eritema multiforme.

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Molto comune: dolore alle estremità (19%), artralgie (12%), spasmi muscolari (12%).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: affaticamento (30%), piressia (14%), brividi (12%).

Nello studio su SAA, aspirati midollari dei pazienti sono stati valutati per anomalie citogenetiche. In sette pazienti è stato riportato un risultato citogenetico anormale che in 5 pazienti è stato identificato con alterazioni del cromosoma 7.

Esperienze successive all'omologazione

I seguenti effetti indesiderati sono stati riportati dopo l'omologazione di eltrombopag. Tali studi includono segnalazioni spontanee ed effetti indesiderati gravi provenienti da registri e da studi post-marketing (compresi quelli in indicazioni non approvate). Non è possibile stabilire una frequenza esatta per questi effetti indesiderati.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Progressione della LMA in pazienti con sindrome mielodisplastica.

Patologie della cute

Durante la somministrazione di eltrombopag a dosi superiori a 100 mg al giorno, sono stati osservati casi reversibili di alterazione del colore della cute come iperpigmentazione o ingiallimento. Queste osservazioni provengono principalmente da indicazioni che richiedono un dosaggio elevato di eltrombopag (come la SAA).

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-benefico del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online ELViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Gli studi clinici hanno riportato un caso di sovradosaggio in un paziente che aveva assunto 5 000 mg di eltrombopag. Gli effetti indesiderati segnalati includevano lievi eruzioni cutanee, bradicardia transitoria, affaticamento e un aumento delle transaminasi. Le misurazioni degli enzimi epatici tra il giorno 2 e il giorno 18 dopo l'assunzione hanno rivelato valori di picco 1.6 volte superiori al range normale per l'AST, 3.9 volte superiori al range normale per l'ALT e 2.4 volte superiori al range normale per la bilirubina totale. Il valore massimo della conta piastrinica è stato 929 000/ μ l. Tutti gli effetti indesiderati sono risultati completamente reversibili dopo la sospensione di eltrombopag. In caso di sovradosaggio, la conta piastrinica può aumentare in modo eccessivo e dare luogo a complicanze tromboemboliche. Pertanto, in caso di posologia eccessiva si deve prendere in considerazione l'assunzione orale di un preparato contenente cationi metallici, ad esempio un preparato a base di calcio, alluminio o magnesio, per chelare eltrombopag e quindi ridurre l'assorbimento. La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente. Il trattamento con Eltrombopag Devatis deve quindi essere ripreso conformemente alle raccomandazioni di posologia e impiego (cfr. «Posologia/impiego»).

Poiché eltrombopag viene escreto solo in minima parte per via renale e si lega per lo più alle proteine plasmatiche, l'emodialisi non è probabilmente un metodo efficace per accelerare l'eliminazione di eltrombopag.

Proprietà/effetti

Codice ATC

B02BX05

Meccanismo d'azione

Eltrombopag olamina è un agonista del recettore della trombopoietina (TPO-R) a basso peso molecolare, somministrato per via orale, con un peso molecolare di 564.65. Eltrombopag è praticamente insolubile in soluzione tampone acquosa su un range di pH compreso tra 1 e 7.4 ed è solo scarsamente solubile in acqua.

La trombopoietina (TPO) è la principale citochina coinvolta nella regolazione della megacariopoiesi e nella produzione di piastrine, ed è il ligante endogeno per il recettore della TPO (TPO-R).

Eltrombopag interagisce con il dominio transmembrana del TPO-R umano e avvia il segnale a cascata simile, ma non identico, a quello della trombopoietina (TPO) endogena inducendo la proliferazione e la differenziazione delle cellule progenitrici del midollo osseo.

Farmacodinamica

Eltrombopag si differenzia dalla TPO nei suoi effetti sull'aggregazione piastrinica. A differenza della TPO, eltrombopag non porta all'aggregazione indotta da adenosina difosfato (ADP) nelle piastrine umane e non induce l'espressione della selectina P. Eltrombopag non antagonizza l'ADP né l'aggregazione piastrinica indotta da collagene.

Efficacia clinica

Porpora trombocitopenica idiopatica (ITP)

Popolazione di pazienti adulti

La sicurezza e l'efficacia di eltrombopag in pazienti adulti precedentemente trattati per ITP sono state valutate in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo (TRA102537 RAISE e TRA100773B) e in due studi non in cieco (REPEAT TRA108057 ed EXTEND TRA105325).

Studi in doppio cieco controllati con placebo

Nello studio TRA102537 (RAISE), 197 pazienti sono stati randomizzati con rapporto 2:1 per essere trattati con eltrombopag (n=135) o placebo (n=62), rispettivamente, per un massimo di 6 mesi.

Eltrombopag è risultato significativamente più efficace del placebo all'endpoint primario «raggiungimento di una conta piastrinica tra 50 000/μl e 400 000/μl» (Odds Ratio [OR]: 8.2 [IC 99%: 3.59, 18.73], p<0.001). Nel gruppo eltrombopag, a partire dal giorno 15 la conta piastrinica è stata mantenuta su un valore mediano superiore a 50 000/μl in tutti gli esami diagnostici eseguiti in corso di trattamento; al contrario, nel gruppo placebo il valore mediano della conta piastrinica è rimasto <30 000/μl per tutta la durata dello studio.

All'inizio dello studio, sono stati riportati eventi emorragici clinicamente rilevanti (grado OMS 2-4) nel 28% dei pazienti del gruppo placebo e nel 22% dei pazienti del gruppo eltrombopag. La percentuale di pazienti che hanno riportato eventi emorragici (grado 1-4) o eventi emorragici clinicamente significativi (grado 2-4) è diminuita di circa il 50% durante il periodo di trattamento di sei mesi nel gruppo trattato con eltrombopag.

Durante il trattamento con eltrombopag, rispetto al placebo, le terapie concomitanti per ITP sono state ridotte o interrotte nel 59% e 32% dei pazienti, rispettivamente ($p < 0.016$).

Il trattamento di emergenza è stato richiesto in casi significativamente più rari in corso di trattamento con eltrombopag rispetto al placebo (19% vs 40%; $p = 0.001$).

Nello studio TRA100773B, 114 pazienti con ITP pretrattata e una conta piastrinica $< 30\,000/\mu\text{l}$ sono stati randomizzati con rapporto 2:1 per cui 76 pazienti hanno ricevuto eltrombopag e 38 placebo. La risposta è stata considerata un aumento delle piastrine a $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ il giorno 43.

Nel gruppo eltrombopag, il 59% dei pazienti ha risposto al trattamento rispetto al 16% dei pazienti trattati con placebo (OR 9.6 [IC 95%: 3.31, 27.86], $p < 0.001$). All'inizio dello studio, il 61% dei pazienti nel gruppo eltrombopag e il 66% dei pazienti nel gruppo placebo hanno riportato episodi di sanguinamento (grado 1-4). Fino al giorno 43, sanguinamenti si sono verificati nel 39% dei pazienti del gruppo eltrombopag rispetto al 60% dei pazienti del gruppo placebo (IC 95%: 0.26, 0.83, $p = 0.021$).

Studi non in cieco non controllati

Nello studio TRA108057 (REPEAT), 65 pazienti con ITP sono stati trattati a intermittenza con eltrombopag in cicli della durata massima di 6 settimane, intercalati da pause di 4 settimane senza trattamento.

L'endpoint primario dello studio è stato la percentuale di pazienti con conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ e almeno il doppio del valore iniziale nel ciclo 2 o 3, presumendo una risposta nel ciclo 1.

Sul totale di 65 pazienti, 52 hanno risposto al ciclo 1, 45 dei quali hanno anche risposto a eltrombopag nel secondo o terzo ciclo di terapia.

In ogni singolo ciclo, durante il trattamento sono diminuiti sia il sanguinamento totale (grado OMS 1-4) sia il sanguinamento clinicamente significativo (grado OMS 2-4).

Nello studio TRA105325 (EXTEND) eltrombopag è stato somministrato a 302 pazienti che avevano precedentemente partecipato a uno studio con eltrombopag. La durata del trattamento è variata da 2 giorni fino a 8.76 anni (mediana: 2.37 anni). La dose giornaliera media è stata di 50.2 mg (DS 21.56). La conta piastrinica mediana al basale prima della somministrazione di eltrombopag è stata $19\,000/\mu\text{l}$. La dose di eltrombopag ha potuto essere aggiustata individualmente.

Il valore mediano della conta delle piastrine a uno, due, tre, quattro, cinque, sei e sette anni di studio è stato $85\,000/\mu\text{l}$, $85\,000/\mu\text{l}$, $105\,000/\mu\text{l}$, $64\,000/\mu\text{l}$, $75\,000/\mu\text{l}$, $119\,000/\mu\text{l}$ e $76\,000/\mu\text{l}$, rispettivamente.

Popolazione di pazienti pediatrici con ITP

La sicurezza e l'efficacia di eltrombopag nei pazienti pediatrici a partire da 1 anno di età con ITP precedentemente trattata sono state studiate in due studi in doppio cieco.

TRA115450 (PETIT2): lo studio ha incluso una fase di 13 settimane in doppio cieco, controllata con placebo (parte 1) seguita da una fase in aperto di 24 settimane (parte 2). I pazienti erano risultati refrattari a due o tre terapie precedenti per la ITP (IVIG, corticosteroidi, immunoglobulina anti-D, rituximab) oppure avevano in seguito avuto una ricaduta o non erano in grado di continuare altri trattamenti per la ITP per ragioni mediche e avevano una conta piastrinica $<30\,000/\mu\text{l}$. 92 pazienti sono stati randomizzati a eltrombopag ($n=63$) o placebo ($n=29$) in tre coorti di età (2:1). La dose di eltrombopag è stata adattata e titolata sulla base della conta piastrinica individuale, dell'età, del peso corporeo e dell'etnia (non asiatica vs asiatica). L'endpoint primario è stato la risposta duratura, definita come percentuale di pazienti trattati con eltrombopag, rispetto al placebo, che raggiungevano una conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ tra le settimane 5 e 12 della fase randomizzata in doppio cieco (senza medicinali di emergenza) per almeno 6 delle 8 settimane.

Complessivamente, una percentuale significativamente maggiore di pazienti (39.7%) trattati con eltrombopag ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al placebo (3.4%) (OR 18.0 [IC 95%: 2.3, 140.9], $p<0.001$). Il risultato è stato simile in tutte e tre le coorti di età (Tabella 4).

Tabella 4: PETIT2: Percentuale di risposta duratura rispetto alla conta piastrinica nei pazienti pediatrici con ITP persistente da almeno 12 mesi per coorte di età

	Eltrombopag n/N (%) [IC 95%]	Placebo n/N (%) [IC 95%]
Coorte 1 (dai 12 ai 17 anni)	9/23 (39.1%) [20%, 61%]	1/10 (10.0%) [0%, 45%]
Coorte 2 (dai 6 agli 11 anni)	11/26 (42.3%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [na]
Coorte 3 (da 1 ai 5 anni)	5/14 (35.7%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [na]

Durante la fase randomizzata, il trattamento di emergenza è stato richiesto in casi significativamente più rari nei pazienti trattati con eltrombopag rispetto a quelli trattati con placebo (12/63 vs 7/29, $p=0.032$).

Dopo 12 settimane, eltrombopag non ha avuto alcun effetto significativo sul sanguinamento di grado OMS 2-4 (4.8% di eltrombopag vs 6.9%), ma ha ridotto il sanguinamento di grado OMS 1-4 al 36.5% rispetto al 55.2% del gruppo placebo. Il sanguinamento di grado OMS 4 non si è verificato nello studio PETIT2.

TRA108062 (PETIT): sono stati inclusi $n=67$ pazienti pediatrici con ITP persistente da 6 mesi. Questo criterio non corrisponde a una ITP cronica persistente da almeno 12 mesi. PETIT è stato

programmato come studio di determinazione della dose di fase II. L'endpoint primario è stato la percentuale di pazienti che raggiungevano una conta piastrinica $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ almeno una volta tra la settimana 1 e la settimana 6 della fase randomizzata. I pazienti erano refrattari ad almeno una precedente terapia per la ITP o avevano successivamente avuto una ricaduta e presentavano una conta piastrinica $< 30\,000/\mu\text{l}$. Circa l'85% dei pazienti aveva ricevuto almeno 2 trattamenti precedenti (IVIG, corticosteroidi ecc.). Durante la fase di studio randomizzato, i pazienti sono stati randomizzati (2:1) a eltrombopag (n=45) o placebo (n=22) in tre coorti di età. La dose di eltrombopag ha potuto essere adeguata in base alla conta piastrinica individuale.

Complessivamente, una percentuale significativamente maggiore di pazienti (62.2%) trattati con eltrombopag ha raggiunto l'endpoint primario rispetto al placebo (31.8%) (OR 4.3 [IC 95%: 1.4, 13.3] $p < 0.011$). Nella Tabella 5 sono riassunti i risultati per tutte e tre le coorti di età. Nella fascia di età 1-5 anni non è stato possibile determinare alcun dosaggio efficace perché la remissione spontanea nel gruppo placebo è stata molto alta a causa dei criteri di inclusione di 6 mesi.

Tabella 5: PETIT: Percentuale di risposta rispetto alla conta piastrinica nei pazienti pediatrici con ITP persistente da almeno 12 mesi

	Eltrombopag n/N (%) [IC 95%]	Placebo n/N (%) [IC 95%]
Coorte 1 (dai 12 ai 17 anni)	10/16 (62.5%) [35%, 85%]	0/8 (0%) [na]
Coorte 2 (dai 6 agli 11 anni)	12/19 (63.2%) [44%, 90%]	3/9 (33.3%) [7%, 70%]
Coorte 3 (da 1 ai 5 anni)	6/10 (60.0%) [26%, 88%]	4/5 (80.0%) [28%, 99%]

Durante la fase randomizzata, il trattamento di emergenza è stato richiesto in casi significativamente più rari nei pazienti trattati con eltrombopag rispetto a quelli trattati con placebo (6/45 vs 11/22, $p = 0.002$).

Durante la fase in doppio cieco dello studio PETIT, in corso di terapia con eltrombopag si sono verificati sanguinamenti di grado OMS 1-4 nel 73.3% dei pazienti così come sanguinamenti di grado 2-4 nel 26.7% dei pazienti. Per il gruppo placebo, le corrispondenti percentuali di incidenza sono state rispettivamente del 90.9% e del 59.1%.

Nel questionario Global Health Score non è stato mostrato alcun beneficio significativo e alcuna tendenza positiva per lo studio PETIT con l'assunzione di eltrombopag per 6 settimane in totale rispetto al placebo.

Trombocitopenia con epatite C cronica

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 ed ENABLE 2 ha utilizzato peginterferone alfa-2b più ribavirina. Entrambi gli studi hanno incluso pazienti con una conta piastrinica <75 000/μl. I pazienti sono stati stratificati in base alla conta piastrinica (<50 000/μl vs da ≥50 000/μl a <75 000/μl), valore dell'RNA dell'HCV allo screening (<800 000 UI/ml vs ≥800 000 UI/ml) e genotipo HCV (genotipo 2/3 vs genotipo 1/4/6).

Durante la fase di induzione (prima della terapia antivirale) i pazienti dello studio in aperto hanno ricevuto eltrombopag per aumentare la conta piastrinica a ≥90 000/μl (ENABLE 1) o a ≥100 000/μl (ENABLE 2). Eltrombopag è stato inizialmente somministrato a una dose iniziale di 25 mg una volta al giorno per due settimane, dopo di che la dose è stata aumentata con incrementi di 25 mg ogni due-tre settimane per raggiungere la conta piastrinica richiesta per la fase II dello studio. La durata massima consentita della fase di induzione è stata di 9 settimane. Al raggiungimento della conta piastrinica desiderata, i pazienti sono passati alla fase di terapia antivirale controllata e sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1 per ricevere eltrombopag o placebo. Eltrombopag è stato somministrato per un massimo di 48 settimane in associazione con la terapia antivirale.

L'endpoint primario di efficacia di entrambi gli studi è stato una risposta virologica sostenuta (sustained virological response, SVR=HCV RNA non rilevabile dopo 24 settimane di terapia antivirale). Circa il 70% dei pazienti ha evidenziato un genotipo 1/4/6 e il 30% un genotipo 2/3. Circa il 30% dei pazienti aveva precedentemente ricevuto terapie anti-HCV, principalmente interferone pegilato più ribavirina. La conta piastrinica mediana al basale (circa 60 000/μl) era simile in tutti i gruppi di trattamento. L'intervallo mediano per raggiungere la conta piastrinica target ≥90 000/μl (ENABLE 1) e ≥100 000/μl (ENABLE 2) è stato di due settimane.

In entrambi gli studi sull'HCV, una percentuale significativamente più alta di pazienti trattati con eltrombopag ha raggiunto una SVR rispetto al gruppo placebo (cfr. la Tabella 6). Nei pazienti precedentemente trattati con interferone, il 12% dei pazienti trattati con eltrombopag ha mostrato una SVR rispetto al 5% dei pazienti trattati con placebo. Nel sottogruppo di pazienti di età ≥65 anni, non vi è stato alcun beneficio di eltrombopag rispetto al placebo.

Tabella 6: Risposta virologica ottenuta negli studi ENABLE 1 e ENABLE 2

	ENABLE 1 ^a	ENABLE 2 ^b
Fase precedente al trattamento antivirale	N=715	N=805

% di pazienti che hanno raggiunto livelli target di conta piastrinica e che hanno iniziato una terapia antivirale ^c	95%		94%	
	<i>Eltrombopag</i>	<i>Placebo</i>	<i>Eltrombopag</i>	<i>Placebo</i>
<i>Fase con trattamento antivirale</i>	N=450	N=232	N=506	N=253
	%	%	%	%
SVR totale	23	14	19	13
Genotipo HCV 2,3	35	24	34	25
Genotipo HCV 1,4,6	18	10	13	7

^a Eltrombopag in combinazione con peginterferone alfa-2a (180 µg una volta alla settimana per 48 settimane nel genotipo 1 o 4, per 24 settimane nel genotipo 2 o 3) più ribavirina (800-1 200 mg al giorno per via orale, divisi in 2 dosi).

^b Eltrombopag in combinazione con peginterferone alfa-2b (1.5 µg/kg una volta alla settimana per 48 settimane nel genotipo 1 o 4, per 24 settimane nel genotipo 2 o 3) più ribavirina (800-1 400 mg per via orale).

^c Il valore target è stato una conta piastrinica ≥90 000/µl (ENABLE 1) o ≥100 000/µl (ENABLE 2).

Sono stati significativamente più rari i casi in cui è stato necessario ridurre la dose della terapia antivirale nel gruppo con eltrombopag rispetto al gruppo placebo (55% vs 73%). La frequenza della sospensione prematura dalla terapia antivirale è stata significativamente più bassa con eltrombopag rispetto al placebo (45% vs 60%, $p \leq 0.0001$). Durante l'assunzione di eltrombopag, il 76% dei pazienti ha raggiunto una conta piastrinica minima $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ rispetto al 19% dei pazienti trattati con placebo. La percentuale di pazienti con una diminuzione della conta piastrinica minima a $< 25\ 000/\mu\text{l}$ durante la terapia è stata del 3% con eltrombopag rispetto al 20% con placebo. Nel gruppo eltrombopag, il tasso di SVR nei pazienti con elevata carica virale ($> 800\ 000$) è stato del 18% rispetto all'8% nel gruppo placebo.

Eltrombopag non è stato testato in associazione a inibitori della proteasi dell'HCV (ad es. boceprevir, telaprevir).

Farmacocinetica

Assorbimento

La concentrazione massima di eltrombopag viene raggiunta da 2 a 6 ore dopo la somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta di eltrombopag non è stata stabilita nell'essere umano.

Effetto del cibo

La somministrazione di una singola dose di 50 mg di eltrombopag compresse rivestite con film con una colazione standard (alto contenuto di calorie e grassi) che comprendeva anche latticini, ha causato una diminuzione dell' $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica di eltrombopag del 59% e della C_{max} del 65%. La somministrazione di una singola dose da 25 mg di eltrombopag polvere per preparazione di una sospensione orale con un pasto ricco di calcio con un apporto medio di grassi e calorie ha ridotto l' $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica di eltrombopag del 75% (IC 90%: 71%, 88%) e la C_{max} del 79% (IC 90%: 76%, 82%). La somministrazione di una singola dose da 25 mg di eltrombopag polvere per preparazione di una sospensione orale 2 ore prima di un pasto ricco di calcio con un apporto medio di grassi e calorie ha avuto un effetto più debole, con una riduzione dell' $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica di eltrombopag del 20% (IC 90%: 9%, 29%) e della C_{max} del 14% (IC 90%: 2%, 25%). Alimenti poveri di calcio (<50 mg di calcio) come frutta, prosciutto magro, carne di manzo, succhi di frutta non arricchiti, latte di soia e cereali (senza aggiunta di calcio, magnesio e ferro) non hanno avuto effetti significativi sull'esposizione di eltrombopag, indipendentemente dal contenuto in calorie e grassi.

Distribuzione

Eltrombopag si lega fino a >99.9% alle proteine plasmatiche umane.

Metabolismo

Eltrombopag è metabolizzato in primis attraverso scissione, ossidazione e coniugazione con acido glucuronico (UGT1A1 e UGT1A3), glutatione o cisteina. In uno studio sull'uomo con eltrombopag radiomarcato ciò ha contribuito all' $AUC_{(0-inf)}$ plasmatica per il radiocarbonio per circa il 64%. Inoltre, sono stati rilevati metaboliti minori, ciascuno dei quali ha rappresentato <10% della radioattività plasmatica ed è stato ottenuto per glucuronidazione e ossidazione. Circa il 20% della dose è stato metabolizzato per ossidazione. Durante gli studi *in vitro*, CYP1A2 e CYP2C8 sono stati identificati come gli isoenzimi responsabili della metabolizzazione per ossidazione.

Eliminazione

Eltrombopag viene ampiamente metabolizzato. L'escrezione di eltrombopag avviene per il 59% nelle feci (il 20% della dose sotto forma immodificata). Il 31% della dose viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti. La sostanza originale immodificata non è rilevabile nelle urine. L'emivita di eliminazione plasmatica di eltrombopag è di 21-32 ore.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Genere

Sulla base di due analisi farmacocinetiche di popolazione sulla somministrazione di eltrombopag in pazienti con ITP e HCV, i pazienti di sesso femminile hanno rivelato un' $AUC_{(0-\tau)}$ plasmatica più alta di circa il 24-41% rispetto ai pazienti di sesso maschile.

Appartenenza etnica

Sulla base di due analisi farmacocinetiche di popolazione sulla somministrazione di eltrombopag in pazienti con ITP e HCV, i pazienti di origine asiatica (ad es. giapponese, cinese, taiwanese e coreana) hanno evidenziato un'AUC_(0-inf) plasmatica più alta di circa il 50-55% rispetto ai pazienti non asiatici di origine prevalentemente caucasica.

Popolazione pediatrica con ITP

La farmacocinetica di eltrombopag somministrato una volta al giorno è stata valutata in due studi (TRA108062/PETIT e TRA115450/PETIT2) in 168 pazienti pediatrici con ITP di età 1-17 anni. La clearance plasmatica apparente di eltrombopag dopo somministrazione orale (CL/F) è aumentata di pari passo con il peso corporeo. Gli effetti dell'etnia e del sesso sulla stima della CL/F plasmatica di eltrombopag sono stati coerenti tra pazienti pediatrici e adulti. I pazienti pediatrici con ITP di origine asiatica hanno evidenziato un'AUC_(0-τ) plasmatica di eltrombopag maggiore del 43% rispetto ai pazienti di origine non asiatica. I pazienti pediatrici di sesso femminile con ITP hanno mostrato un'AUC_(0-τ) plasmatica di eltrombopag maggiore del 25% rispetto ai pazienti di sesso maschile. I parametri farmacocinetici stimati di eltrombopag in pazienti pediatrici con ITP sono riportati nella Tabella 7.

Tabella 7: Media (IC 95%) dei parametri farmacocinetici di eltrombopag (50 mg una volta al giorno) nel plasma allo stato di equilibrio dinamico nei pazienti pediatrici con ITP

Età	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)
Adulti (n=108) ^a	7.03 (6.44; 7.68)	101 (91.4; 113)
Dai 12 ai 17 anni (n=62) ^b	6.80 (6.17; 7.50)	103 (91.1; 116)
Dai 6 agli 11 anni (n=68) ^b	10.3 (9.42; 11.2)	153 (137; 170)
Da 1 ai 5 anni (n=38) ^b	11.6 (10.4; 12.9)	162 (139; 187)

^a Dati relativi a pazienti adulti con ITP ottenuti dagli studi TRA100773A, TRA100773B e TRA108109.

^b Dati relativi alla popolazione pediatrica espressi come media geometrica (IC 95%). AUC_(0-τ) e C_{max} si basano su stime *post-hoc* di farmacocinetica di popolazione.

Le dosi giornaliere mediane somministrate negli studi pediatrici in ciascuna fascia di età sono state le seguenti:

da 1 ai 5 anni (n=40): 37.0 mg (range 8.8-68.0 mg)

dai 6 agli 11 anni (n=70): 57.6 mg (range 4.7-68.0 mg)

dai 12 ai 17 anni (n=61): 64.0 mg (range 18.6-74.41 mg)

Circa il 50% dei pazienti di 6-17 anni è stato titolato alla dose massima di 75 mg nello studio TRA115450/PETIT2.

Pazienti anziani

Le differenze specifiche per età nella farmacocinetica di eltrombopag sono state valutate utilizzando un'analisi cinetica di popolazione dei dati di 28 volontari sani e di 635 pazienti con HCV di età compresa tra i 19 e i 74 anni. Sulla base delle stime del modello, i pazienti più anziani (>60 anni) hanno mostrato un'AUC_(0-inf) plasmatica più elevata di circa il 36% rispetto ai pazienti più giovani (cfr. «Posologia/impiego»).

Compromissione della funzionalità renale

Eltrombopag non viene escreto per via renale. In caso di insufficienza renale grave, l'AUC_(0-inf) è ridotta del 60%. Questo è probabilmente conseguenza della disproteinemia.

Compromissione della funzionalità epatica

La somministrazione di una singola dose di 50 mg ha indotto un aumento dell'AUC_(0-inf) di eltrombopag nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata e grave rispettivamente del 41%, del 93% e dell'80% in confronto ai volontari sani.

L'effetto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di eltrombopag a seguito di somministrazioni ripetute è stato studiato in un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente 28 adulti sani e 714 pazienti con insufficienza epatica (673 pazienti con HCV e 41 pazienti con malattia epatica cronica di altra eziologia). Dei 714 pazienti, 642 soffrivano di compromissione epatica lieve, 67 di compromissione epatica moderata e 2 di compromissione epatica grave. Rispetto ai soggetti sani, i pazienti con compromissione epatica lieve (punteggio Child-Pugh 5 e 6) e i pazienti con compromissione epatica moderata (punteggio Child-Pugh 7-9) hanno mostrato un'AUC_(0-τ) più elevata del 111% (IC 95%: dal 45% al 283%) e del 183% (95% CI: dal 90% al 450%), rispettivamente. Tra i pazienti con compromissione epatica, l'esposizione è stata più marcata nei pazienti con HCV (cfr. «Posologia/impiego» e «Avvertenze e misure precauzionali»).

Dati preclinici

Farmacologia di sicurezza e tossicità a dosi ripetute

Nei roditori è stata rilevata cataratta correlata al trattamento dose- e tempo-dipendente. Questa si è verificata nei topi dopo 6 settimane e nei ratti dopo 28 settimane di somministrazione a 3 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti adulti con HCV (100 mg/die) o ≥6 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti adulti con ITP (75 mg/die). Un trattamento più lungo (rispettivamente 13 e 39 settimane) ha ridotto ulteriormente i margini di sicurezza per i pazienti con ITP o HCV.

Nei ratti e nei topi, sono stati osservati effetti tossici sui tubuli renali in studi della durata massima di 14 giorni con esposizioni generalmente associate a morbidità e mortalità. Nei topi, questa nefrotossicità è stata anche dimostrata in uno studio della durata di due anni sulla cancerogenicità secondaria a somministrazione orale con dosi di 25, 75 e 150 mg/kg/die. A dosi più basse, questi effetti sono risultati meno pronunciati e caratterizzati da una serie di modificazioni rigenerative. Alla dose efficace più bassa, l'esposizione è risultata equivalente a 0.6 volte l'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti con HCV (100 mg/die) o 1.2 o 0.8 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti con ITP adulti o pediatrici (75 mg/die). La somministrazione più prolungata di eltrombopag, con conseguente esposizione sistemica (AUC) paragonabile a quella nei pazienti con HCV (100 mg/die) o 4 o 2 volte nei pazienti con ITP adulti o pediatrici (75 mg/die), non ha evidenziato alcuna nefrotossicità nei ratti dopo 28 settimane o nei cani dopo 52 settimane.

Essendo i margini di sicurezza modesti, non è possibile escludere effetti farmacologici secondari, ad esempio sul sistema cardiovascolare, con una maggiore esposizione sistemica.

Cancerogenicità e mutagenicità

Eltrombopag è risultato non cancerogeno nei topi a dosi fino a 75 mg/kg/die o nei ratti a dosi fino a 40 mg/kg/die. Ciò corrisponde a 2 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti con HCV (100 mg/die) e a 4 o 2 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti adulti o pediatrici con ITP a 75 mg/die. In un saggio di mutazione di ceppi batterici e in due saggi *in vivo* su ratti, eltrombopag non è risultato mutageno né clastogenico a 7 volte l'esposizione sistemica (C_{max}) nei pazienti con HCV (100 mg/die) e a 12-8 volte l'esposizione sistemica (C_{max}) in pazienti con ITP adulti o pediatrici (75 mg/die), rispettivamente. Nel saggio *in vitro* sul linfoma di topo, eltrombopag è risultato leggermente positivo (<3 volte l'aumento della frequenza di mutazione). Tutti i risultati ottenuti *in vitro* e *in vivo* indicano che eltrombopag non presenta alcun rischio genotossico per l'essere umano. Recenti studi *in vitro* indicano una relazione dose-risposta a campana. Solo un raddoppio della concentrazione da 6.8 a 13.6 μ M di eltrombopag ha determinato un'inibizione della proliferazione cellulare (citotossicità) anziché l'espansione delle cellule staminali ematopoietiche.

Tossicità riproduttiva

Eltrombopag non ha mostrato teratogenicità nei ratti né nei conigli. La somministrazione di eltrombopag nei ratti a dosi fino a 20 mg/kg/die (equivalenti all'esposizione sistemica (AUC) in pazienti con HCV a 100 mg/die o al doppio dell'esposizione sistemica (AUC) in pazienti con ITP adulti o adolescenti (12-17 anni) a 75 mg/die) non ha avuto alcun effetto sulla fertilità femminile, sullo sviluppo embrionale precoce o sullo sviluppo embrio-fetale. Nei ratti maschi, dosi fino a 40 mg/kg/die non hanno avuto alcun impatto sulla fertilità (corrispondente a 2 volte l'esposizione sistemica nei pazienti con HCV a 100 mg/die). Nemmeno i conigli hanno mostrato effetti sullo sviluppo embrio-fetale con dosi fino a 150 mg/kg/die (equivalenti a 0.3 volte l'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti

HCV o equivalenti a un valore da 0.4 a 0.6 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti pediatrici o adulti con ITP a 75 mg/die). Il trattamento di ratti con eltrombopag in dosi tossiche per la madre di 60 mg/kg/die (3 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti con HCV a 100 mg/die e fino a 7 volte l'esposizione sistemica (AUC) in pazienti adulti e adolescenti (12-17 anni) con ITP a 75 mg/die) ha provocato fatalità embrionale (aumento del tasso di perdita pre- e post-impianto), nonché un minor numero di coste cervicali e una riduzione del peso corporeo fetale. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti (dove l'esposizione neonatale a eltrombopag avveniva probabilmente attraverso il latte materno), dosi non tossiche per la madre (10 e 30 mg/kg/die) non hanno avuto effetti avversi sulla gravidanza, sul parto o sull'allattamento nelle femmine di ratto della generazione F0 e non sono stati osservati effetti sulla crescita, sullo sviluppo né sulle funzioni comportamentali o riproduttive dei cuccioli.

Test di tossicità su animali giovani

Per supportare la somministrazione di eltrombopag a pazienti pediatrici sono stati condotti studi sulla tossicità giovanile. La maggiore sensibilità osservata in animali molto giovani è stata probabilmente dovuta a una maggiore esposizione sistemica rispetto ai cuccioli più grandi. Dopo la somministrazione di dosi non tossiche in ratti giovani non ancora svezzati dal giorno 4 al giorno 32 (alla fine del periodo di somministrazione approssimativamente equivalenti a un bambino di 2 anni), è stata osservata opacità oculare (non sono stati effettuati esami diagnostici). Le dosi somministrate sono risultate 9 volte maggiori rispetto all'esposizione sistemica massima nei pazienti pediatrici con ITP (75 mg/die). Tuttavia, a dosi equivalenti a 5 volte l'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti pediatrici con ITP, nei ratti giovani non è stata osservata la formazione di cataratta. Nei cani adulti, a 52 settimane di trattamento con dosi equivalenti all'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti con HCV (100 mg/die) o a due volte l'esposizione sistemica (AUC) nei pazienti con ITP adulti o pediatrici (75 mg/die) non è stata osservata alcuna formazione di cataratta.

Altre indicazioni

Influenza su metodi diagnostici

Eltrombopag ha un colore forte e quindi può potenzialmente interferire con alcuni esami di laboratorio. Sono state riportate alterazioni cromatiche del siero e interazioni con esami di laboratorio per bilirubina totale e creatinina. Se i risultati di laboratorio e i risultati clinici non sono coerenti, la valutazione delle aminotransferasi nell'itterizia clinica può essere utile per valutare il significato dei bassi livelli di bilirubina totale.

Se i livelli di creatinina sierica sono inaspettatamente elevati, è necessario determinare l'urea nel sangue. Eventualmente, il risultato deve essere verificato con un secondo test utilizzando un differente metodo di analisi.

Stabilità

Il medicamento non dev'essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Non conservare a temperature superiori a 30°C. Conservare nella confezione originale e tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Il prodotto non utilizzato o il materiale di scarto non devono essere smaltiti nelle acque reflue, ma previa consultazione con il medico o il farmacista.

Numero dell'omologazione

70153 (Swissmedic).

Confezioni

Compresse rivestite con film da 12.5 mg: 14 (A)

Compresse rivestite con film da 25 mg: 14, 28 (A)

Compresse rivestite con film da 50 mg: 14, 28 (A)

Compresse rivestite con film da 75 mg: 28 (A)

Titolare dell'omologazione

Devatis AG, 6330 Cham.

Stato dell'informazione

Ottobre 2023