

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revolade 12,5 mg compresse rivestite con film  
Revolade 25 mg compresse rivestite con film  
Revolade 50 mg compresse rivestite con film  
Revolade 75 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Revolade 12,5 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene eltrombopag olamina equivalente a 12,5 mg di eltrombopag.

### Revolade 25 mg compresse rivestite con film

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

### Revolade 50 mg compresse rivestite con film

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

### Revolade 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.

### Revolade 12,5 mg compresse rivestite con film

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (approssimativamente 7,9 mm di diametro) con impresso 'GS MZ1' e '12,5' su di un lato.

### Revolade 25 mg compresse rivestite con film

Compressa bianca, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (approssimativamente 10,3 mm di diametro) con impresso 'GS NX3' e '25' su di un lato.

### Revolade 50 mg compresse rivestite con film

Compressa marrone, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (approssimativamente 10,3 mm di diametro) con impresso 'GS UFU' e '50' su di un lato.

### Revolade 75 mg compresse rivestite con film

Compressa rosa, rotonda, biconvessa, rivestita con film, (approssimativamente 10,3 mm di diametro) con impresso 'GS FFS' e '75' su di un lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Revolade è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici 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)

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, 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 la terapia ottimale basata sull'interferone (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 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 nel trattamento dell'epatite cronica C e delle sue complicanze.

### Posologia

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

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 la sospensione.

### *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 sanguinamenti. 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.
da >150 000/ $\mu\text{l}$ a $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	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/ $\mu\text{l}$	Interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana.  Una volta che la conta piastrinica è $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , iniziare nuovamente la terapia alla 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 cronica da 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/ $\mu$ l. Si deve evitare una conta piastrinica  $>75\ 000/\mu$ 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 insufficienza epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

#### *Monitoraggio e modifica 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 controllata 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/ $\mu$ 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. È consigliabile 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 Modifiche della dose di eltrombopag nei pazienti con epatite cronica da HCV durante la terapia antivirale**

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
$<50\ 000/\mu$ l dopo almeno 2 settimane di terapia	Aumentare la dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 100 mg al giorno.
da $\geq 50\ 000/\mu$ l a $\leq 100\ 000/\mu$ l	Usare la dose più bassa di eltrombopag necessaria per evitare riduzioni della dose di peginterferone.
da $>100\ 000/\mu$ l a $\leq 150\ 000/\mu$ 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 <sup>♦</sup> .
$>150\ 000/\mu$ l	Interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana.  Una volta che la conta piastrinica è $\leq 100\ 000/\mu$ 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 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.

### Anemia Aplastica Grave (SAA)

#### *Regime Posologico Iniziale*

Il trattamento con eltrombopag deve iniziare con la dose 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). Il trattamento non deve essere iniziato quando il paziente ha anomalie citogenetiche preesistenti del cromosoma 7.

#### *Monitoraggio e modifica della dose*

La risposta ematologica richiede una titolazione della dose, in genere fino a 150 mg, e possono essere necessarie fino a 16 settimane dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag (vedere paragrafo 5.1). La dose di eltrombopag deve essere modificata con incrementi di 50 mg ogni 2 settimane al fine di raggiungere la conta piastrinica target  $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ . Per i pazienti che assumevano 25 mg una volta al giorno, la dose deve essere aumentata a 50 mg al giorno prima di successivi incrementi di 50 mg. Non deve essere superata una dose di 150 mg al giorno. Test clinici ematologici ed epatici devono essere monitorati durante la terapia con eltrombopag e il regime posologico di eltrombopag modificato sulla base della conta piastrinica, come indicato nella tabella 3.

**Tabella 3 Modifiche della dose di eltrombopag nei pazienti con anemia aplastica grave**

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
<50 000/ $\mu\text{l}$ dopo almeno 2 settimane di terapia	Aumentare la dose giornaliera di 50 mg fino a un massimo di 150 mg al giorno.  Per i pazienti che assumevano 25 mg una volta al giorno, aumentare la dose a 50 mg al giorno prima di successivi incrementi di 50 mg.
da $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Usare la dose più bassa di eltrombopag necessaria per mantenere la conta piastrinica.
da $> 150\ 000/\mu\text{l}$ a $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Ridurre la dose giornaliera di 50 mg. Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questa modifica della dose e di tutte le successive.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Interrompere eltrombopag; per almeno una settimana.  Una volta che la conta piastrinica è $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , iniziare nuovamente la terapia alla dose giornaliera ridotta di 50 mg.

#### *Riduzione per i pazienti con risposta trilineare (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine)*

Per i pazienti che ottengono una risposta trilineare, inclusa l'indipendenza trasfusionale, della durata di almeno 8 settimane: la dose di eltrombopag può essere ridotta del 50%.

Se le conte ematiche rimangono stabili dopo 8 settimane alla dose ridotta, eltrombopag deve essere interrotto e le conte ematiche monitorate. Se la conta piastrinica dovesse ridursi ad un livello  $< 30\ 000/\mu\text{l}$ , l'emoglobina ridursi ad un livello  $< 9\ \text{g/dl}$  o la conta assoluta dei neutrofili raggiungere un livello di  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ , la terapia con eltrombopag può essere ripresa alla dose precedentemente efficace.

### *Interruzione*

Se non si è verificata alcuna risposta ematologica dopo 16 settimane di terapia con eltrombopag, la terapia deve essere interrotta. Se nuove anomalie citogenetiche dovessero essere rilevate, si deve valutare se sia appropriato continuare la terapia con eltrombopag (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Anche una risposta eccessiva nella conta piastrinica (come indicato nella tabella 3) o importanti anomalie dei test epatici richiedono l'interruzione di eltrombopag (vedere paragrafo 4.8).

### *Popolazioni speciali*

#### *Insufficienza renale*

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

#### *Insufficienza epatica*

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza epatica lieve (punteggio Child-Pugh  $\leq 6$ ). I pazienti con epatite cronica da HCV e anemia aplastica grave con insufficienza 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 insufficienza 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 o 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 e SAA 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 insufficienza 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*

L'uso di Revolade 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 o SAA 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 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  $\leq 35$  g/l o da un punteggio di Model for End Stage Liver Disease (MELD)  $\geq 10$ , 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  $\leq 35$ 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 monitoraggio di questi pazienti.

### 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'epatite cronica da HCV.

### Rischio di epatotossicità

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

L'alanina amino transferasi (ALT), l'aspartato amino transferasi (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 i 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 vengono ripristinati i livelli basali. La somministrazione di eltrombopag deve essere interrotta se i livelli di ALT aumentano ( $\geq 3$  volte il limite superiore della norma [x ULN] nei pazienti con funzionalità epatica normale, o  $\geq 3$  volte il basale o  $> 5$  volte l'ULN, quale che sia il più basso, nei pazienti con aumenti pre-trattamento delle transaminasi) e sono:

- progressivi, o
- persistono per  $\geq 4$  settimane, o



- sono accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, o
- sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di scompenso epatico.

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

#### Scompenso epatico (utilizzo con interferone)

Scompenso epatico nei pazienti con epatite cronica da HCV: è richiesto il monitoraggio in pazienti con bassi livelli di albumina ( $\leq 35$  g/l) o con punteggio MELD al basale  $\geq 10$ .

I pazienti con epatite cronica da HCV e con cirrosi epatica possono essere a rischio di scompenso epatico quando ricevono terapia con alfa interferone. In due studi clinici controllati nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV, si è verificato scompenso epatico (ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici esofagee, peritonite batterica spontanea) più frequentemente nel braccio eltrombopag (11%) rispetto al braccio placebo (6%). Nei pazienti con bassi livelli di albumina ( $\leq 35$  g/l) o con un punteggio MELD  $\geq 10$  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  $\leq 35$  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 sospensione. Eltrombopag deve essere sospeso 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 ( $\leq 35$  g/l) o punteggio MELD  $\geq 10$  avevano un rischio di ETE 2 volte superiore rispetto ai pazienti con livelli di albumina più alti; quelli di età  $\geq 60$  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 gli eventi tromboembolici sono stati osservati 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, terapia contraccettiva o ormonale sostitutiva, interventi chirurgici/traumi, obesità e abitudine al 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 eventi ETE di qualsiasi eziologia.

Nessun caso di ETE è stato identificato da uno studio clinico in SAA refrattaria, tuttavia il rischio di questi eventi non può essere escluso in questa popolazione di pazienti a causa del numero limitato di pazienti esposti. Poiché la dose massima autorizzata è indicata in pazienti con SAA (150 mg/die) e vista la natura della reazione, gli ETE potrebbero presentarsi in questa popolazione di pazienti.

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti con ITP con insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh  $\geq 5$ ) 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 insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Sanguinamento a seguito dell'interruzione di eltrombopag

E' probabile che la trombocitopenia si presenti di nuovo 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 sanguinamenti e in alcuni casi può portare a sanguinamenti. Questo rischio è aumentato se il trattamento con eltrombopag è interrotto in presenza di anticoagulanti ed agenti anti-piastrinici. Si raccomanda, nel caso il trattamento con eltrombopag venga interrotto, di riprendere il trattamento della ITP secondo le attuali linee guida. In aggiunta, la gestione medica può includere la cessazione della terapia anticoagulante e/o anti-piastrinica, 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 un'incidenza più alta di sanguinamento gastrico, inclusi casi gravi e fatali, a seguito della sospensione di peginterferone, ribavirina, ed eltrombopag. A seguito della sospensione della terapia, i pazienti devono essere monitorati per qualsiasi segno o sintomo di sanguinamento gastrico.

#### 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 all'interno del midollo osseo. Come per altri agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-R), la rilevanza di queste alterazioni non è stata ancora stabilita.

Prima di iniziare 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, deve essere effettuato mensilmente un emocromo completo, con conta differenziale dei globuli bianchi. Se si osservano cellule immature o displastiche, si deve esaminare lo striscio di sangue periferico per la presenza di nuove anomalie morfologiche (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o di un peggioramento delle stesse o citopenia. Se il paziente sviluppa nuove anomalie morfologiche o un peggioramento delle stesse o citopenia, si deve interrompere il trattamento con eltrombopag e prendere in considerazione una biopsia midollare, comprensiva della valutazione per la fibrosi.

### Progressione della Sindrome Mielodisplastica (SMD) esistente

Esiste un rischio teorico riguardo il fatto 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 inducono proliferazione e differenziamento delle cellule progenitrici trombopoietiche, e produzione di piastrine. Il TPO-R è espresso in modo predominante sulla superficie delle cellule della linea mieloide.

Negli studi clinici 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 quali un aumento delle cellule blastiche periferiche.

L'efficacia e la sicurezza di Revolade non sono state stabilite nel trattamento della trombocitopenia dovuta a SMD. Revolade non deve essere utilizzato al di fuori degli studi clinici per il trattamento della trombocitopenia dovuta a 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 che ricevevano una terapia con interferone (n=1 439), è stata riportata 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 routinario dei pazienti.

### Prolungamento QT/QTc

Uno studio sul QTc in volontari sani alla dose di 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 con pazienti con ITP e con 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 terapeutico raccomandato deve attivare la ricerca dei fattori causali, incluso un aumento della reticolina nel midollo osseo.

### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni per ITP sopra menzionate sono applicate anche alla popolazione pediatrica.

### Interferenze con esami di laboratorio

Eltrombopag è molto colorato e quindi ha il potenziale per interferire con alcuni esami di laboratorio. Nei pazienti che assumono Revolade sono state segnalate alterazioni del colore del siero e interferenze con i tests della bilirubina totale e della creatinina. Se i risultati di laboratorio e le osservazioni cliniche sono incoerenti, ripetere il test utilizzando 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 sugli 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 attese 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 delle dosi delle statine e deve essere intrapreso un attento monitoraggio delle reazioni avverse delle statine (vedere paragrafo 5.2).

#### *Substrati OATP1B1 e BCRP*

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

### Substrati del citocromo P450

Negli studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani, eltrombopag (fino a 100 µM) non ha mostrato alcuna inibizione *in vitro* degli enzimi 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, e 4A9/11 del CYP450 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 maschi sani non ha inibito o indotto il metabolismo dei substrati sonda per 1A2 (caffaina), 2C19 (omeprazolo), 2C9 (flurbiprofene), o 3A4 (midazolam) nell'uomo. Nessuna interazione clinicamente significativa è attesa quando eltrombopag ed i substrati CYP450 sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

### Inibitori della Proteasi dell'HCV

Non è richiesta una modifica 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%. Non è stata stabilita la rilevanza clinica della diminuzione della  $C_{min}$ : 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 (inibitore di BCRP). La co-somministrazione di ciclosporina 200 mg ha ridotto la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag rispettivamente del 25% e 18%. La co-somministrazione di ciclosporina 600 mg ha ridotto la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag rispettivamente del 39% e 24%. La modifica della dose di eltrombopag durante il corso del trattamento è consentita sulla base della 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 sulla base dei risultati della 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) riduce 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 ogni prodotto del tipo antiacidi, prodotti caseari o integratori minerali contenenti cationi polivalenti per evitare una significativa riduzione 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 in 40 volontari sani ha dimostrato come la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di eltrombopag con una dose ripetuta di 400 / 100 mg di lopinavir/ritonavir due volte al giorno ha determinato una riduzione della  $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag del 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Pertanto deve essere usata cautela quando si somministra eltrombopag in concomitanza a lopinavir/ritonavir. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata per assicurare una gestione clinica appropriata della dose di eltrombopag quando la terapia con lopinavir/ritonavir venga iniziata o interrotta.

### Inibitori e induttori di CYP1A2 e CYP2C8

Eltrombopag è metabolizzato attraverso vie multiple che includono CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3 (vedere paragrafo 5.2). E' improbabile che medicinali che inibiscono o inducono un singolo enzima influiscano in modo significativo sulle 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 farmacocinetica di interazione farmaco-farmaco mostrano 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 a livelli clinicamente significativi.

### Medicinali per il trattamento della ITP

I medicinali utilizzati negli studi clinici nel trattamento della ITP in associazione 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 che la conta piastrinica sia 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 significativamente ridotto 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 cibi a basso contenuto di calcio [ $<50$  mg di calcio] non ha alterato l'esposizione plasmatica di eltrombopag a livelli clinicamente significativi (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Il cibo 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 grano non fortificato, non ha avuto un impatto significativo sull'esposizione plasmatica di eltrombopag, indipendentemente dal contenuto di calorie e di grassi (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati, o esistono dati in quantità limitata, relativi all'impiego di eltrombopag in donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Revolade non è raccomandato durante la gravidanza.

#### Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Revolade 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 Revolade, 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 altera in modo trascurabile la 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 attività che richiedono giudizio, abilità motorie e cognitive.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Trombocitopenia autoimmune in pazienti adulti e pediatrici*

La sicurezza di Revolade 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 Revolade e 179 pazienti a placebo, in aggiunta ai dati ottenuti dagli studi in aperto completati (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) e TRA112940 (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto il farmaco in studio per un massimo di 8 anni (in EXTEND). Le più importanti reazioni avverse gravi erano l'epatotossicità e gli eventi trombotici/tromboembolici. Le più comuni reazioni avverse che si sono verificate almeno nel 10% dei pazienti includevano nausea, diarrea, aumento di alanina aminotrasferasi e dolore dorsale.

La sicurezza di Revolade in pazienti pediatrici (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 Revolade (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 Revolade (n=44) o placebo (n=21), per un massimo di 7 settimane. Il profilo delle reazioni avverse è risultato paragonabile a quello osservato negli adulti con alcune reazioni avverse aggiuntive, segnate con ♦ nella seguente tabella. Le reazioni avverse più comuni nei pazienti pediatrici di 1 anno e più con ITP ( $\geq 3\%$  e superiore al placebo) sono state infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, tosse, piresia, dolore addominale, dolore orofaringeo, mal di denti e rinorrea.

### Trombocitopenia con infezione da HCV in pazienti adulti

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

### Anemia aplastica severa in pazienti adulti

La sicurezza di Revolade 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 pediatrici 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 ADR 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  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Popolazione dello studio clinico in ITP**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Rinofaringite <sup>♦</sup> , infezioni del tratto respiratorio superiore <sup>♦</sup>
	Comune	Faringite, influenza, herpes orale, polmonite, sinusite, tonsillite, infezioni del tratto respiratorio, 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 dei globuli bianchi
	Non comune	Anisocitosi, anemia emolitica, mielocitosi, aumento della conta dei neutrofili a banda, presenza di mielociti, aumento della conta piastrinica, aumento dell'emoglobina
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità



Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipopotassiemia, riduzione dell'appetito, aumentato acido urico nel sangue
	Non comune	Anoressia, gotta, ipocalcemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi del sonno, depressione
	Non comune	Apatia, alterazioni dell'umore, facilità al pianto
Patologie del Sistema nervoso	Comune	Parestesia, Ipoestesia, sonnolenza, emicrania
	Non comune	Tremori, 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 lenticolare, astigmatismo, cataratta corticale, aumento della lacrimazione, emorragia retinica, epiteliopatia pigmentosa della retina, compromissione della vista, anomalie nei test di acuità visiva, blefarite e cheratocongiuntivite secca
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Dolore all'orecchio, vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, infarto miocardico acuto, disturbi cardiovascolari, 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 <sup>♦</sup>
	Comune	Dolore orofaringeo <sup>♦</sup> , rinorrea <sup>♦</sup>
	Non comune	Embolia polmonare, infarto polmonare, fastidio al naso, vesciche nell'orofaringe, disturbi dei seni paranasali, sindrome da apnea del sonno
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	ulcerazioni del cavo orale, mal di denti <sup>♦</sup> , vomito, dolore addominale*, emorragia nella bocca, flatulenza *Molto comune nell'ITP pediatrica
	Non comune	Secchezza della bocca, glossodinia, tensione addominale, feci scolorite, avvelenamento alimentare, movimenti intestinali frequenti, ematemesi, fastidio alla bocca
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi <sup>†</sup>
	Comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi <sup>†</sup> , iperbilirubinemia, anomalie della funzionalità epatica
	Non comune	Colestasi, lesione epatica, epatite, danno epatico indotto da farmaci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, alopecia, iperidrosi, prurito generalizzato, petecchie
	Non comune	Orticaria, dermatosi, sudorazione fredda, eritema, melanosi, anomalie della pigmentazione, alterazione del colore della cute, esfoliazione della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale
	Comune	Mialgia, spasmi muscolari, dolore muscolo scheletrico, dolore osseo
	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Proteinuria, aumento della creatininemia, microangiopatia trombotica con insufficienza renale <sup>‡</sup>
	Non comune	Insufficienza renale, leucocituria, nefrite lupica, nicturia, aumento dell'urea ematica, aumento del rapporto proteina/creatinina nelle urine
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 nel sito di iniezione, sensazione di nervosismo, infiammazione delle ferite, malessere, sensazione di corpo estraneo
Esami diagnostici	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica
	Non comune	Aumento dell'albumina ematica, aumento delle proteine totali, riduzione dell'albumina ematica, aumento del pH urinario
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Eritema solare

\* Reazioni avverse ulteriori osservate in studi sulla popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni).

† L'aumento dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi può presentarsi simultaneamente, 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	Infezioni del tratto urinario, infezioni del tratto respiratorio superiore, 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	Anaemia
	Comune	Linfopenia
	Non comune	Anemia emolitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	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, disturbi della memoria, parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta, essudati retinici, secchezza oculare, ittero oculare, emorragia retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
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 all'addome superiore, dispepsia, secchezza delle fauci, stipsi, distensione addominale, dolore ai denti, stomatite, malattia da reflusso esofageo, 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	Rash, secchezza della cute, eczema, rash prurítico, eritema, iperidrosi, prurito generalizzato, alopecia
	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 alla schiena, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore alle ossa
Patologie renali e urinarie	Non comune	Microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta <sup>†</sup> , 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 al sito di iniezione, rash al sito di iniezione, fastidio al torace
Esami diagnostici	Comune	Aumento della bilirubina ematica, riduzione di peso, riduzione della conta dei globuli bianchi, riduzione dell'emoglobina, riduzione della conta dei neutrofili, aumento dell'International normalised ratio (INR), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, aumento del glucosio ematico, riduzione dell'albumina ematica
	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, riduzione dell'appetito, ipoglicemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, capogiro
	Comune	Sincope
Patologie dell'occhio	Comune	Secchezza oculare, cataratta, ittero oculare, visione offuscata, compromissione della vista, miodesopsie
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, dolore all'orofaringe, rinorrea
	Comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, sanguinamento gengivale, dolore addominale
	Comune	Vesciche sulla mucosa orale, dolore del cavo orale, vomito, disturbi all'addome, stipsi, distensione addominale, disfagia, feci scolorite, gonfiore della lingua, disturbi della motilità gastrointestinale, flatulenza
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento delle transaminasi
	Comune	Aumento della bilirubina ematica (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, rash, prurito, orticaria, lesioni della cute, rash 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 alla schiena, 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	Aumento della creatinin-fosfochinasi ematica

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Eventi trombotici/tromboembolici (ETE)

In 3 studi clinici controllati e 2 non controllati, tra i 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  $>200\ 000/\mu\text{l}$ .

Non sono stati identificati specifici fattori di rischio in quei pazienti che hanno presentato un ETE, ad eccezione di una conta piastrinica  $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$  (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 presentato ETE e 6 pazienti su 484 (1%) nel gruppo trattato con placebo hanno presentato ETE. La trombosi della vena porta è stato 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 ( $\leq 35\ \text{g/l}$ ) o punteggio MELD  $\geq 10$  hanno avuto un rischio due volte superiore di ETE rispetto a quelli con livelli di albumina più alti; quelli di età  $\geq 60$  anni hanno avuto un rischio 2 volte superiore di ETE in confronto 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 alfa interferone. 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 ( $\leq 35\ \text{g/l}$ ) o punteggio MELD  $\geq 10$  al basale, si è verificato 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 controllati per i segni e i 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 aumenti erano 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 pediatriche (di età compresa tra 1 e 17 anni) con ITP cronica,  $\text{ALT} \geq 3 \times \text{ULN}$  è stata osservata nel 4,7% e nello 0% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente.

In 2 studi clinici controllati in pazienti con HCV,  $\text{ALT}$  o  $\text{AST} \geq 3 \times \text{ULN}$  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  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  è stata osservata nel 76% e nel 50% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente.

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

### Trombocitopenia dopo 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 150mg/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 studio a un'anomalia citogenetica è stato di 2,9 mesi.

Nello studio clinico di fase II nella SAA refrattaria con eltrombopag alla dose di 150mg/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 nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, la conta piastrinica può aumentare in modo eccessivo e dare luogo a 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 iniziato nuovamente 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 riportate includevano rash 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/μl al giorno 18 dopo l'ingestione e la conta piastrinica massima è stata di 929 000/μl. Tutti gli eventi si sono risolti senza sequele dopo il trattamento.

Poichè eltrombopag non è escreto per via renale in modo significativo 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: B02BX 05.

#### Meccanismo d'azione

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi nella 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 mostrato una ricaduta o una mancata risposta 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 di base per la TPI e alla conta piastrinica basale. La dose di eltrombopag è stata aggiustata durante il periodo di trattamento di 6 mesi basandosi sulla 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  $\leq 25$  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  $\geq 3$  precedenti terapie per la ITP e il 36% ha subito in precedenza la splenectomia.

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

La risposta della conta piastrinica tra 50 000-400 000/ $\mu$ l in assenza di trattamento di salvataggio è stata raggiunta da un numero di pazienti significativamente più elevato nel gruppo trattato con eltrombopag durante il periodo di trattamento di 6 mesi,  $p < 0,001$ . Il cinquantaquattro per cento 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 durante tutto lo 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
<b>Principali endpoint secondari</b>		
Numero delle settimane cumulative con conta piastrinica $\geq 50\ 000$ - 400 000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 (%) <sup>b</sup>	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 sanguinamenti clinicamente significativi (Gradi 2-4) si è ridotta dal valore 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  $\geq 50\ 000/\mu$ l al Giorno 43 da una valore basale  $< 30\ 000/\mu$ l; i pazienti che si sono ritirati precocemente a causa di una conta piastrinica  $> 200\ 000/\mu$ 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
<b>Principali endpoint primari</b>		
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- $p^a$	<0,001	
<b>Principali endpoint secondari</b>		
Pazienti con valutazione dei sanguinamenti al Giorno 43, n	51	30
Sanguinamenti (Grado 1-4 dell'OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
valore- $p^a$	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 a prescindere 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 quarantadue 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, intervallate da 4 settimane senza trattamento) ha mostrato che l'uso episodico con cicli multipli di eltrombopag non ha determinato una riduzione della risposta.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag è stato somministrato a 302 pazienti con ITP nello studio di prosecuzione 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  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ .

E' stata condotta una analisi ad-hoc sui 105 pazienti in base al tempo dalla diagnosi di ITP per valutare la risposta precoce ad eltrombopag attraverso quattro differenti categorie di durata di ITP (ITP di nuova diagnosi  $<3$  mesi, ITP persistente da 3 a  $<6$  mesi, ITP persistente da 6 a  $\leq 12$  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/ $\mu$ l (7 800-28 000/ $\mu$ l).

La risposta piastrinica (definita come conta piastrinica  $\geq 50\ 000/\mu$ l almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio) è stata raggiunta nell'84% (95% CI: da 71% a 93%) dei pazienti con ITP di nuova diagnosi, nel 91% (95% CI: da 70% a 99%) e nel 94% (95% CI: da 73% a 100%) dei pazienti con ITP persistente (ovvero con diagnosi di ITP da 3 a <6 mesi e da 6 a  $\leq 12$  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  $\geq 100\ 000/\mu$ l almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio, è stato 75% (95% CI: da 60% a 86%) in pazienti con ITP di nuova diagnosi, 76% (95% CI: da 53% a 92%) e 72% (95% CI: da 47% a 90%) in pazienti con ITP persistente (ITP di durata da 3 a <6 mesi e da 6 a  $\leq 12$  mesi, rispettivamente), e 87% (95% CI: da 60% a 98%) in pazienti con ITP cronica.

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

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

La sicurezza di eltrombopag si è dimostrata coerente attraverso 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 ad altre opzioni terapeutiche (es. splenectomia). La sicurezza a lungo termine di eltrombopag deve essere considerata 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.

*TRA115450 (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  $\geq 50\ 000/\mu$ l 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 a cui era stata diagnosticata ITP cronica da almeno 1 anno e che erano refrattari o recidivati ad almeno una terapia precedente per ITP o incapaci di continuare altri trattamenti per la ITP per una ragione medica e avevano una conta piastrinica <30 000/ $\mu$ l. 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 singole conte piastriniche.

Nel complesso, una percentuale significativamente superiore di pazienti nel gruppo di eltrombopag (40%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 18,0 [95% CI: 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 6).

**Tabella 6 Tassi di risposta piastrinica sostenuta per età di coorte in pazienti pediatriche con ITP cronica**

	Eltrombopag n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]
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 OMS 1-4). 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.

I pazienti sono stati autorizzati a ridurre o interrompere la terapia di base 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 di base per la ITP, principalmente corticosteroidi, senza la necessità di ricorrere alla terapia di salvataggio.

*TRAI08062 (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. Ai pazienti era stata diagnosticata l'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 è stata regolata sulla base delle singole conte piastriniche.

Nel complesso, una percentuale significativamente superiore di pazienti del gruppo eltrombopag (62%) rispetto a quella dei pazienti con placebo (32%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 4.3 [95% CI: 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 a 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 ( $< 800\ 000\ \text{IU/ml}$  e  $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$ ), 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. Trentuno per cento 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/ $\mu$ l in entrambi i gruppi di trattamento: 0,8%, 28% e 72% dei pazienti reclutati avevano conte piastriniche <20 000/ $\mu$ l, <50 000/ $\mu$ l e  $\geq$ 50 000/ $\mu$ l rispettivamente.

Gli studi consistevano di due fasi – una fase di pre-trattamento antivirale e una fase di trattamento antivirale. Nella fase di pre-trattamento antivirale, i pazienti ricevevano eltrombopag in aperto per incrementare la conta piastrinica a  $\geq$ 90 000/ $\mu$ l per ENABLE 1 e  $\geq$ 100 000/ $\mu$ l per ENABLE 2. Il tempo mediano per raggiungere l'obiettivo di conta piastrinica  $\geq$ 90 000/ $\mu$ l (ENABLE 1) o  $\geq$ 100 000/ $\mu$ 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 infezione da HCV con RNA dell'HCV non rilevabile a 24 settimane dopo il completamento del periodo pianificato di trattamento.

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 7). 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 IU/ml vs.  $\geq$ 800 000 IU/ml) e genotipo (2/3 vs. 1/4/6).

**Tabella 7 Risposta virologica dei pazienti con infezione da HCV in ENABLE 1 e ENABLE 2**

	Dati aggregati		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Pazienti che hanno raggiunto il target di conta piastrinica e iniziato la terapia antivirale <sup>c</sup>	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero totale di pazienti che sono entrati nella fase di trattamento antivirale</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
	<b>% di pazienti che ottengono la risposta virologica</b>					
<b>SVR Complessiva <sup>d</sup></b>	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 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Livelli di albumina<sup>f</sup></i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Punteggio MELD<sup>f</sup></i>						
>10	18	10				
≤10	23	17				

- a Eltrombopag somministrato in associazione con peginterferone alfa-2a (180 µg 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 µg/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 ≥ 90 000/µl per ENABLE 1 e ≥ 100 000/µl 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*

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

#### Anemia Aplastica Grave (SAA)

Eltrombopag è stato studiato in uno studio clinico a braccio singolo, monocentrico, in aperto in 43 pazienti affetti da anemia aplastica grave con trombocitopenia refrattaria dopo almeno una terapia immunosoppressiva (IST) precedente e con una conta piastrinica ≤30 000/µl.

La maggior parte dei pazienti, 33 (77%), è stata considerata affetta da una 'malattia refrattaria primaria', definita come l'assenza di una prima risposta adeguata a terapia immunosoppressiva in qualsiasi linea. I rimanenti 10 pazienti hanno avuto una risposta piastrinica insufficiente alle precedenti terapie. Tutti e 10 ricevuti erano stati sottoposti ad almeno 2 precedenti regimi di terapia immunosoppressiva, e il 50% aveva ricevuto almeno 3 regimi di terapia immunosoppressiva precedenti. I pazienti con diagnosi di anemia di Fanconi, infezione non responsiva alla terapia appropriata, un clone PNH nei neutrofili di dimensione  $\geq 50\%$ , sono stati esclusi dallo studio.

Al basale la conta piastrinica mediana era di 20 000/ $\mu\text{l}$ , l'emoglobina era 8,4 g/dl, la conta assoluta dei neutrofili era  $0,58 \times 10^9/\text{l}$  e la conta assoluta dei reticolociti è stata pari a  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . Ottantasei per cento dei pazienti era dipendente da trasfusioni eritrocitarie, e il 91% era dipendente da trasfusioni piastriniche. La maggior parte dei pazienti (84%) aveva ricevuto almeno 2 precedenti terapie immunosoppressive. Tre pazienti avevano anomalie citogenetiche al basale.

L'endpoint primario era la risposta ematologica valutata dopo 12 settimane di trattamento con eltrombopag. La risposta ematologica è stata definita come il raggiungimento di uno o più dei seguenti criteri: 1) aumento della conta piastrinica a 20 000/ $\mu\text{l}$  oltre il basale o conta piastrinica stabile con indipendenza trasfusionale per un minimo di 8 settimane; 2) aumento dell'emoglobina di  $>1,5$  g/dl, o una riduzione delle trasfusioni  $\geq 4$  unità di globuli rossi (RBC) per 8 settimane consecutive; 3) aumento della conta assoluta dei neutrofili (ANC) del 100% o aumento dell'ANC  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Il tasso di risposta ematologica è stato del 40% (17/43 pazienti; IC 95% 25, 56), e la maggioranza delle risposte è stata limitata ad una singola linea (13/17,76%) mentre sono state registrate 3 risposte bi-lineari e 1 risposta tri-lineare alla settimana 12. Eltrombopag è stato interrotto dopo 16 settimane se non sono state osservate una risposta ematologica o l'indipendenza da trasfusione. I pazienti responsivi hanno continuato la terapia in una fase di estensione dello studio. Un totale di 14 pazienti ha preso parte alla fase di estensione dello studio. Nove di questi pazienti ha raggiunto una risposta multi-lineare, 4 di 9 hanno continuato il trattamento e 5 hanno scemato ridotto gradualmente il trattamento con eltrombopag e mantenendo la risposta (follow up mediano: 20,6 mesi, range: da 5,7 a 22,5 mesi). I restanti 5 pazienti hanno interrotto il trattamento, tre a causa di una ricaduta osservata alla visita del terzo mese della fase di estensione.

Durante il trattamento con eltrombopag il 59% (23/39) è diventato indipendente da trasfusione di piastrine (28 giorni senza una trasfusione di piastrine) e il 27% (10/37) è diventato indipendente da trasfusione eritrocitaria RBC (56 giorni senza trasfusione di RBC). Il periodo più lungo libero da trasfusione piastrinica per i soggetti non-responder è stato di 27 giorni (mediana). Il periodo più lungo libero da trasfusione piastrinica per i soggetti responder è stato di 29 giorni (mediana). Il periodo più lungo libero da trasfusione eritrocitaria per i soggetti responder è stato di 266 giorni (mediana).

Oltre il 50% dei soggetti rispondenti che erano trasfusione-dipendenti al basale, ha avuto una riduzione  $>80\%$  nella necessità di trasfusioni sia di piastrine che di RBC rispetto al basale.

I risultati preliminari di uno studio di supporto (Studio ELT116826), studio in corso non randomizzato, di fase II, a braccio singolo, in aperto in pazienti refrattari affetti da SAA, hanno mostrato risultati coerenti. I dati sono limitati a 21 dei 60 pazienti previsti, e una risposta ematologica è stata riscontrata dal 52% dei pazienti a 6 mesi. Nel 45% dei pazienti sono state riportate risposte multi-lineari.

## 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  $\text{AUC}_{(0-\tau)}$  e  $\text{C}_{\text{max}}$  plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con ITP (Tabella 8).

**Tabella 8 Media geometrica (95% intervallo di confidenza) dei parametri farmacocinetici plasmatici di eltrombopag allo stato stazionario in adulti con ITP**

Dose di eltrombopag, una volta al giorno	N	AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> , µg.h/ml	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a Stime di AUC<sub>(0-τ)</sub> e C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> e AUC<sub>(0-τ)</sub> plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con infezione da HCV arruolati negli studi di fase III vengono elencate per ogni dose nella Tabella 9.

**Tabella 9 Media geometrica (95% CI) 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 <sub>(0-τ)</sub> (µg.h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

I dati presentati come media geometrica (95% CI).

AUC<sub>(0-τ)</sub> e C<sub>max</sub> 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 presenta 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 in modo significativo 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<sub>(0-∞)</sub> 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%), in modo predominante all'albumina. Eltrombopag è un substrato di BCRP, ma non è un substrato di P-glicoproteina o di OATP1B1.

### Biotrasformazione

Eltrombopag è metabolizzato in primis 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 carbone radiomarcato. 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 individuato nelle urine. Eltrombopag immodificato escreto nelle feci rappresenta circa il 20% della dose. L'emivita plasmatica di eliminazione 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 nel 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*. Interazioni clinicamente significative con farmaci che implicano la glucuronidazione non sono previste a causa del limitato contributo dei singoli enzimi UGT nella glucuronidazione di eltrombopag e dei potenziali medicinali co-somministrati.

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. Eltrombopag non inibisce o induce gli enzimi CYP sulla base di dati *in vitro* ed *in vivo* (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 interazioni cliniche aumenta 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  $CI_{50}$  di 2,7  $\mu M$  [1,2  $\mu g/ml$ ]). Studi *in vitro* hanno anche dimostrato che eltrombopag è substrato e inibitore di BCRP (*breast cancer resistance protein*) (valore  $CI_{50}$  di 2,7  $\mu M$  [1,2  $\mu g/ml$ ]).

### Popolazioni speciali di pazienti



### Insufficienza renale

La farmacocinetica di eltrombopag è stata studiata dopo somministrazione di eltrombopag in pazienti adulti con insufficienza renale. Dopo somministrazione di una singola dose da 50 mg, l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag è stata dal 32% al 36% più bassa nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, e del 60% più bassa nei pazienti con insufficienza renale grave, in confronto ai volontari sani. Vi è stata una sostanziale variabilità ed una significativa sovrapposizione nelle esposizioni tra i pazienti con insufficienza renale ed i volontari sani. Le concentrazioni di eltrombopag libero (attivo) per questo medicinale altamente legato alle proteine non sono state misurate. I pazienti con insufficienza della funzionalità renale devono usare eltrombopag con cautela e sotto un attento monitoraggio, ad esempio effettuando il controllo 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 insufficienza renale da moderata a grave che con insufficienza epatica.

### Insufficienza epatica

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

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

Pertanto, eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con insufficienza epatica da moderata a grave (punteggio Child-Pugh  $\geq 5$ ) 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'origine etnica 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). Sulla base delle stime dalle analisi farmacocinetiche di popolazione, i pazienti con ITP est-asiatici avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 49% in confronto a pazienti non est-asiatici, che erano prevalentemente caucasici (vedere paragrafo 4.2).

L'influenza dell'origine etnica 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). Sulla base delle stime dall'analisi di farmacocinetica di popolazione i pazienti di etnia est/sud-est asiatica avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 55% in confronto a pazienti di altre razze, che erano prevalentemente caucasici (vedere paragrafo 4.2).

### Sesso

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

L'influenza del sesso sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 635 pazienti con infezione da HCV (260 femmine). Sulla base delle stime del modello, le pazienti di sesso femminile con infezione da HCV avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 41% in confronto ai pazienti di sesso 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  $\geq 75$  anni. Sulla base delle stime del modello, i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 41% in confronto 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'aumento del peso corporeo. Gli effetti dell'etnia e del sesso sulle stime plasmatiche di eltrombopag CL/F erano coerenti tra i pazienti pediatrici e adulti. Pazienti pediatrici est/sud-est asiatici con ITP avevano  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmatica di eltrombopag superiore di circa il 43% rispetto ai pazienti non asiatici. I pazienti pediatrici con ITP di sesso femminile hanno avuto un aumento di circa il 25% dell'  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmatica di eltrombopag rispetto ai pazienti di sesso maschile.

I parametri farmacocinetici di eltrombopag nei pazienti pediatrici con ITP sono riportati nella tabella 10.

**Tabella 10 Media geometrica (95% CI) 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% CI).  $AUC_{(0-\tau)}$  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 nel topo, ratto o cane 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 la cancerogenesi.

Nei roditori è stata individuata cataratta correlata al trattamento ed era dose e tempo dipendente. A esposizioni superiori 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 nel topo dopo 6 settimane e nel ratto dopo 28 settimane di trattamento. A esposizioni superiori o uguali 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo 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, è stata osservata cataratta nel topo dopo 13 settimane e nel ratto dopo 39 settimane di trattamento. A dosi non tollerate in ratti giovani in pre-svezzamento somministrate dal giorno 4 al 32 (pari circa a 2 anni umani alla fine del periodo di somministrazione), sono state osservate opacità oculari (istologia non eseguita) a dosi di 75 mg/die pari a 9 volte la massima esposizione clinica umana nei pazienti pediatrici con ITP, sulla base della AUC. Tuttavia, non è stata osservata cataratta 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 è stata osservata cataratta nel cane adulto dopo 52 settimane di trattamento (2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici 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, esposizioni basate sull'AUC).

Negli studi nel topo e nel ratto fino a 14 giorni di durata è stata osservata tossicità tubulare renale 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 nel topo a dosi di 25, 75 and 150 mg/kg/die. Gli effetti sono stati meno gravi alle dosi più basse e sono stati caratterizzati da una gamma di modifiche rigenerative. L'esposizione alla dose più bassa è stata di 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. Effetti renali non sono stati osservati nel ratto dopo 28 settimane o nel cane 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 equivalente all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC.

Degenerazione e/o necrosi epatocitaria, spesso accompagnata da aumento degli enzimi epatici sierici, è stata osservata nel topo, ratto e cane a dosi che erano associate a morbidità e mortalità o che erano scarsamente tollerate. Nessun effetto epatico è stato osservato dopo trattamento cronico nel ratto (28 settimane) e nel cane (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, esposizioni basate sull'AUC.

In studi a breve termine, a dosi scarsamente tollerate nel ratto e nel cane (esposizione superiore 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 4 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 riduzione della conta dei reticolociti e iperplasia eritroide rigenerativa del midollo osseo (solo nel ratto). Non vi sono stati effetti degni di nota sulla conta della massa dei globuli rossi o dei reticolociti dopo trattamento fino a 28 settimane nel ratto, 52 settimane nel cane e 2 anni nel topo o nel ratto 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 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC.

Iperostosi endosteale è stata osservata in uno studio di tossicità a 28 settimane nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC). Non sono state osservate modifiche ossee nel topo o nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC.

### Cancerogenicità e mutagenicità

Eltrombopag non è stato cancerogeno nel topo a dosi fino a 75 mg/kg/die o nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC). Eltrombopag non è stato mutageno o clastogeno in un test di mutazione su batteri o in due test *in vivo* nel ratto (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). Queste osservazioni *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che eltrombopag non pone un rischio genotossico per l'uomo.

### Tossicità riproduttiva

Eltrombopag non influisce nel ratto sulla fertilità della femmina, sullo sviluppo precoce dell'embrione o sullo sviluppo embriofetale 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, esposizioni basate sull'AUC). Inoltre non vi è stato effetto sullo sviluppo embriofetale nel coniglio 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, esposizioni basate sull'AUC). Tuttavia nel ratto, 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, esposizioni basate sull'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 coste 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 nel ratto maschio 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, esposizioni basate sull'AUC). Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, non vi sono stati effetti indesiderati su gravidanza, parto o lattazione dei ratti femmina  $F_0$  a dosi non tossiche per la madre (10 e 20 mg/kg/die) e nessun effetto su crescita, sviluppo, comportamento neurologico o funzione riproduttiva della prole ( $F_1$ ). Eltrombopag è stato individuato nel plasma di tutta la prole  $F_1$  di ratto durante l'intero periodo di campionamento di 22 ore a seguito alla somministrazione del medicinale alle madri  $F_0$ , suggerendo che l'esposizione dei ratti neonati ad eltrombopag è avvenuta probabilmente attraverso l'allattamento.

## Fototossicità

Studi *in vitro* con eltrombopag suggeriscono un potenziale rischio di fototossicità; tuttavia nei roditori non vi sono state evidenze 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, esposizioni basate sull'AUC) o di fototossicità oculare (esposizioni superiori 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, esposizioni basate sull'AUC). Inoltre uno studio di farmacologia clinica in 36 soggetti non ha mostrato evidenze che la fotosensibilità fosse aumentata a seguito della somministrazione di 75 mg di eltrombopag. Questa è stata misurata con l'indice fototossico ritardato. Tuttavia un potenziale rischio di fotoallergia non può essere escluso in quanto non possono essere condotti studi preclinici specifici.

## 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 sopra 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**

#### Revolade 12,5 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Magnesio stearato  
Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Povidone (K30)  
Sodio amido glicolato

##### Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Polisorbato 80 (E433)  
Titanio diossido (E171)

#### Revolade 25 mg compresse rivestite con film

##### Nucleo della compressa

Magnesio stearato  
Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)  
Macrogol 400 (E1521)  
Polisorbato 80 (E433)  
Titanio diossido (E171)

Revolade 50 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Magnesio stearato  
Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Macrogol 400 (E1521)  
Titanio diossido (E171)

Revolade 75 mg compresse rivestite con film

Nucleo della compressa

Magnesio stearato  
Mannitolo (E421)  
Cellulosa microcristallina  
Povidone  
Sodio amido glicolato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa (E464)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Ossido di ferro nero (E172)  
Macrogol 400 (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**

Comprese rivestite con film

Blister di alluminio (PA/Alu/PVC/Alu) 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.

E' 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

##### Revolade 12,5 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/612/010  
EU/1/10/612/011  
EU/1/10/612/012

##### Revolade 25 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/612/001  
EU/1/10/612/002  
EU/1/10/612/003

##### Revolade 50 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/612/004  
EU/1/10/612/005  
EU/1/10/612/006

##### Revolade 75 mg compresse rivestite con film

EU/1/10/612/007  
EU/1/10/612/008  
EU/1/10/612/009

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 marzo 2010  
Data del rinnovo più recente: 15 gennaio 2015

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Revolade 25 mg polvere per sospensione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene eltrombopag olamina equivalente a 25 mg di eltrombopag.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore da bruno rossastro a giallo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Revolade è indicato per il trattamento di pazienti pediatrici 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 paragrafo 4.2 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da infezione cronica da virus dell'epatite C (*Hepatitis C virus*, 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 la terapia ottimale basata sull'interferone (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Revolade è indicato in pazienti adulti affetti da anemia aplastica acquisita grave (SAA), refrattari a precedente terapia immunosoppressiva o fortemente pretrattati e non eleggibili al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (vedere paragrafo 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 nel trattamento dell'epatite cronica C e delle sue complicanze.

#### Posologia

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

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 due 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 la sospensione.

#### *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 sanguinamenti. Non deve essere superata la dose giornaliera di 75 mg.

I parametri ematochimici ed 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.
da >150 000/ $\mu\text{l}$ a $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	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/ $\mu\text{l}$	Interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana.  Una volta che la conta piastrinica è $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$ , iniziare nuovamente la terapia alla 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 prendere in considerazione il dosaggio di 12,5 mg una volta al giorno o alternativamente 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 cronica da 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/ $\mu$ l. Si deve evitare una conta piastrinica  $>75\ 000/\mu$ 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 insufficienza epatica lieve (vedere paragrafo 5.2).

#### *Monitoraggio e modifica 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 controllata 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/ $\mu$ 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. È consigliabile 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 Modifiche della dose di eltrombopag nei pazienti con epatite cronica da HCV durante la terapia antivirale**

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
<50 000/ $\mu$ 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/ $\mu$ l a $\leq$ 100 000/ $\mu$ l	Usare la dose piú bassa di eltrombopag necessaria per evitare riduzioni della dose di peginterferone.
da >100 000/ $\mu$ l a $\leq$ 150 000/ $\mu$ 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 <sup>♦</sup> .
>150 000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 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.

#### Anemia Aplastica Grave (SAA)

##### *Regime Posologico Iniziale*

Il trattamento con eltrombopag deve iniziare con la dose 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). Il trattamento non deve essere iniziato quando il paziente ha anomalie citogenetiche preesistenti del cromosoma 7.

##### *Monitoraggio e modifica della dose*

La risposta ematologica richiede una titolazione della dose, in genere fino a 150 mg, e possono essere necessarie fino a 16 settimane dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag (vedere paragrafo 5.1). La dose di eltrombopag deve essere modificata con incrementi di 50 mg ogni 2 settimane al fine di raggiungere la conta piastrinica target  $\geq$ 50 000/ $\mu$ l. Per i pazienti che assumevano 25 mg una volta al giorno, la dose deve essere aumentata a 50 mg al giorno prima di successivi incrementi di 50 mg. Non deve essere superata una dose di 150 mg al giorno. Test clinici ematologici ed epatici devono essere monitorati durante la terapia con eltrombopag e il regime posologico di eltrombopag modificato sulla base della conta piastrinica, come indicato nella tabella 3.

**Tabella 3 Modifiche della dose di eltrombopag nei pazienti con anemia aplastica grave**

Conta piastrinica	Modifiche della dose o risposta
<50 000/ $\mu$ l dopo almeno 2 settimane di terapia	Aumentare la dose giornaliera di 50 mg fino a un massimo di 150 mg al giorno.  Per i pazienti che assumevano 25 mg una volta al giorno, aumentare la dose a 50 mg al giorno prima di successivi incrementi di 50 mg.
da $\geq$ 50 000/ $\mu$ l a $\leq$ 150 000/ $\mu$ l	Usare la dose piú bassa di eltrombopag necessaria per mantenere la conta piastrinica.
da >150 000/ $\mu$ l a $\leq$ 250 000/ $\mu$ l	Ridurre la dose giornaliera di 50 mg. Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questa modifica della dose e di tutte le successive.
>250 000/ $\mu$ l	Interrompere eltrombopag; per almeno una settimana.  Una volta che la conta piastrinica è $\leq$ 100 000/ $\mu$ l, iniziare nuovamente la terapia alla dose giornaliera ridotta di 50 mg.

#### *Riduzione per i pazienti con risposta trilineare (globuli bianchi, globuli rossi e piastrine)*

Per i pazienti che ottengono una risposta trilineare, inclusa l'indipendenza trasfusionale, della durata di almeno 8 settimane: la dose di eltrombopag può essere ridotta del 50%.

Se le conte ematiche rimangono stabili dopo 8 settimane alla dose ridotta, eltrombopag deve essere interrotto e le conte ematiche monitorate. Se la conta piastrinica dovesse ridursi ad un livello <30 000/ $\mu$ l, l'emoglobina ridursi ad un livello <9 g/dl o la conta assoluta dei neutrofili raggiungere un livello di <0,5 x 10<sup>9</sup>/l, la terapia con eltrombopag può essere ripresa alla dose precedentemente efficace.

#### *Interruzione*

Se non si è verificata alcuna risposta ematologica dopo 16 settimane di terapia con eltrombopag, la terapia deve essere interrotta. Se nuove anomalie citogenetiche dovessero essere rilevate, si deve valutare se sia appropriato continuare la terapia con eltrombopag (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Anche una risposta eccessiva nella conta piastrinica (come indicato nella tabella 3) o importanti anomalie dei test epatici richiedono l'interruzione di eltrombopag (vedere paragrafo 4.8).

#### *Popolazioni speciali*

##### *Insufficienza renale*

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

##### *Insufficienza epatica*

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza epatica lieve (punteggio Child-Pugh  $\leq 6$ ). I pazienti con epatite cronica da HCV e anemia aplastica grave con insufficienza 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 insufficienza 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 o 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 e SAA 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 insufficienza 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*

L'uso di Revolade 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 o SAA non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione (vedere paragrafo 6.6)

Uso orale.

La sospensione deve essere assunta almeno due ore prima o quattro ore dopo 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  $\leq 35$  g/l o da un punteggio di Model for End Stage Liver Disease (MELD)  $\geq 10$ , 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  $\leq 35$ 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 monitoraggio di questi pazienti.

##### 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'epatite cronica da HCV.

##### Rischio di epatotossicità

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

L'alanina amino transferasi (ALT), l'aspartato amino transferasi (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 (OAT) P1B1, 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 i 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 vengono ripristinati i livelli basali. La somministrazione di eltrombopag deve essere interrotta se i livelli di ALT aumentano ( $\geq 3$  volte il limite superiore della norma [x ULN] nei pazienti con funzionalità epatica normale, o  $\geq 3$  volte il basale o  $> 5$  volte l'ULN, quale che sia il più basso, nei pazienti con aumenti pre-trattamento delle transaminasi) e sono:

- progressivi, o
- persistono per  $\geq 4$  settimane, o
- sono accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, o
- sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di scompenso epatico.

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

##### Scompenso epatico (utilizzo con interferone)

Scompenso epatico nei pazienti con epatite cronica da HCV: è richiesto il monitoraggio in pazienti con bassi livelli di albumina ( $\leq 35$  g/l) o con punteggio MELD al basale  $\geq 10$ .

I pazienti con epatite cronica da HCV e con cirrosi epatica possono essere a rischio di scompenso epatico quando ricevono terapia con alfa interferone. In due studi clinici controllati nei pazienti trombocitopenici con epatite cronica da HCV, si è verificato scompenso epatico (ascite, encefalopatia epatica, emorragia da varici esofagee, peritonite batterica spontanea) più frequentemente nel braccio eltrombopag (11%) rispetto al braccio placebo (6%). Nei pazienti con bassi livelli di albumina ( $\leq 35$  g/l) o con un punteggio MELD  $\geq 10$  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  $\leq 35$ 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 sospensione. Eltrombopag deve essere sospeso 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 ( $\leq 35$  g/l) o punteggio MELD  $\geq 10$  avevano un rischio di ETE 2 volte superiore rispetto ai pazienti con livelli di albumina più alti; quelli di età  $\geq 60$  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 gli eventi tromboembolici sono stati osservati 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, terapia contraccettiva o ormonale sostitutiva, interventi chirurgici/traumi, obesità e abitudine al 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 eventi ETE di qualsiasi eziologia.

Nessun caso di ETE è stato identificato da uno studio clinico in SAA refrattaria, tuttavia il rischio di questi eventi non può essere escluso in questa popolazione di pazienti a causa del numero limitato di pazienti esposti. Poiché la dose massima autorizzata è indicata in pazienti con SAA (150 mg/die) e vista la natura della reazione, gli ETE potrebbero presentarsi in questa popolazione di pazienti.

Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti con ITP con insufficienza epatica (punteggio Child-Pugh  $\geq 5$ ) 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 insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

#### Sanguinamento a seguito dell'interruzione di eltrombopag

E' probabile che la trombocitopenia si presenti di nuovo 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 sanguinamenti e in alcuni casi può portare a sanguinamenti. Questo rischio è aumentato se il trattamento con eltrombopag è interrotto in presenza di anticoagulanti ed agenti anti-piastrinici. Si raccomanda, nel caso il trattamento con eltrombopag venga interrotto, di riprendere il trattamento della ITP secondo le attuali linee guida. In aggiunta, la gestione medica può includere la cessazione della terapia anticoagulante e/o anti-piastrinica, 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 un'incidenza più alta di sanguinamento gastrico, inclusi casi gravi e fatali, a seguito della sospensione di peginterferone, ribavirina, ed eltrombopag. A seguito della sospensione della terapia, i pazienti devono essere monitorati per qualsiasi segno o sintomo di sanguinamento gastrico.

#### 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 all'interno del midollo osseo. Come per altri agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-R), la rilevanza di queste alterazioni non è stata ancora stabilita.

Prima di iniziare 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, deve essere effettuato mensilmente un emocromo completo, con conta differenziale dei globuli bianchi. Se si osservano cellule immature o displastiche, si deve esaminare lo striscio di sangue periferico per la presenza di nuove anomalie morfologiche (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o di un peggioramento delle stesse o citopenia. Se il paziente sviluppa nuove anomalie morfologiche o un peggioramento delle stesse o citopenia, si deve interrompere il trattamento con eltrombopag e prendere in considerazione una biopsia midollare, comprensiva della valutazione per la fibrosi.

#### Progressione della Sindrome Mielodisplastica (SMD) esistente

Esiste un rischio teorico riguardo il fatto 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 inducono proliferazione e differenziamento delle cellule progenitrici trombopoietiche, e produzione di piastrine. Il TPO-R è espresso in modo predominante sulla superficie delle cellule della linea mieloide.

Negli studi clinici 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 quali un aumento delle cellule blastiche periferiche.



L'efficacia e la sicurezza di Revolade non sono state stabilite nel trattamento della trombocitopenia dovuta a SMD. Revolade non deve essere utilizzato al di fuori degli studi clinici per il trattamento della trombocitopenia dovuta a 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 che ricevevano una terapia con interferone (n=1 439), è stata riportata 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 routinario dei pazienti.

#### Prolungamento QT/QTc

Uno studio sul QTc in volontari sani alla dose di 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 con pazienti con ITP e con 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 terapeutico raccomandato deve attivare la ricerca dei fattori causali, incluso un aumento della reticolina nel midollo osseo.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni per ITP sopra menzionate sono applicate anche alla popolazione pediatrica.

## Interferenze con esami di laboratorio

Eltrombopag è molto colorato e quindi ha il potenziale per interferire con alcuni esami di laboratorio. Nei pazienti che assumono Revolade sono state segnalate alterazioni del colore del siero e interferenze con i tests della bilirubina totale e della creatinina. Se i risultati di laboratorio e le osservazioni cliniche sono incoerenti, ripetere il test utilizzando un altro metodo può aiutare a determinare la validità del risultato.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Effetti di eltrombopag sugli 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 attese 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 OATP1B1 e BCRP

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

#### Substrati del citocromo P450

Negli studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani, eltrombopag (fino a 100  $\mu$ M) non ha mostrato alcuna inibizione *in vitro* degli enzimi 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, e 4A9/11 del CYP450 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 maschi sani non ha inibito o indotto il metabolismo dei substrati sonda per 1A2 (caffeina), 2C19 (omeprazolo), 2C9 (flurbiprofene), o 3A4 (midazolam) nell'uomo. Nessuna interazione clinicamente significativa è attesa quando eltrombopag ed i substrati CYP450 sono somministrati in concomitanza (vedere paragrafo 5.2).

#### Inibitori della Proteasi dell'HCV

Non è richiesta una modifica 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%. Non è stata stabilita la rilevanza clinica della diminuzione della  $C_{min}$ : 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 (inibitore di BCRP). La co-somministrazione di ciclosporina 200 mg ha ridotto la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag rispettivamente del 25% e 18%. La co-somministrazione di ciclosporina 600 mg ha ridotto la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag rispettivamente del 39% e 24%. La modifica della dose di eltrombopag durante il corso del trattamento è consentita sulla base della 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 sulla base dei risultati della 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) riduce 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 ogni prodotto del tipo antiacidi, prodotti caseari o integratori minerali contenenti cationi polivalenti per evitare una significativa riduzione 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 in 40 volontari sani ha dimostrato come la co-somministrazione di una singola dose di 100 mg di eltrombopag con una dose ripetuta di 400 / 100 mg di lopinavir/ritonavir due volte al giorno ha determinato una riduzione della  $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag del 17% (90% IC: 6,6%; 26,6%). Pertanto deve essere usata cautela quando si somministra eltrombopag in concomitanza a lopinavir/ritonavir. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata per assicurare una gestione clinica appropriata della dose di eltrombopag quando la terapia con lopinavir/ritonavir venga iniziata o interrotta.

### Inibitori e induttori di CYP1A2 e CYP2C8

Eltrombopag è metabolizzato attraverso vie multiple che includono CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1, e UGT1A3 (vedere paragrafo 5.2). E' improbabile che medicinali che inibiscono o inducono un singolo enzima influiscano in modo significativo sulle 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 farmacocinetica di interazione farmaco-farmaco mostrano 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 a livelli clinicamente significativi.

### Medicinali per il trattamento della ITP

I medicinali utilizzati negli studi clinici nel trattamento della ITP in associazione 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 che la conta piastrinica sia 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 significativamente ridotto 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 cibi a basso contenuto di calcio [ $<50$  mg di calcio] non ha alterato l'esposizione plasmatica di eltrombopag a livelli clinicamente significativi (vedere paragrafo 4.2).

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

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

Il cibo 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 grano non fortificato, non ha avuto un impatto significativo sull'esposizione plasmatica di eltrombopag, indipendentemente dal contenuto di calorie e di grassi (vedere paragrafo 4.2 e 4.5).

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

Non vi sono dati, o esistono dati in quantità limitata, relativi all'impiego di eltrombopag in donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto.

Revolade non è raccomandato durante la gravidanza.

### Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Revolade 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 Revolade, 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 altera in modo trascurabile la 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 attività che richiedono giudizio, abilità motorie e cognitive.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

##### *Trombocitopenia autoimmune in pazienti adulti e pediatrici*

La sicurezza di Revolade 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 Revolade e 179 pazienti a placebo, in aggiunta ai dati ottenuti dagli studi in aperto completati (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) e TRA112940 (vedere paragrafo 5.1). I pazienti hanno ricevuto il farmaco in studio per un massimo di 8 anni (in EXTEND). Le più importanti reazioni avverse gravi erano l'epatotossicità e gli eventi trombotici/tromboembolici. Le più comuni reazioni avverse che si sono verificate almeno nel 10% dei pazienti includevano nausea, diarrea, aumento di alanina aminotrasferasi e dolore dorsale.

La sicurezza di Revolade in pazienti pediatrici (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 Revolade (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 Revolade (n=44) o placebo (n=21), per un massimo di 7 settimane. Il profilo delle reazioni avverse è risultato paragonabile a quello osservato negli adulti con alcune reazioni avverse aggiuntive, segnate con ♦ nella seguente tabella. Le reazioni avverse più comuni nei pazienti pediatrici di 1 anno e più con ITP ( $\geq 3\%$  e superiore al placebo) sono state infezioni del tratto respiratorio superiore, nasofaringite, tosse, piressia, dolore addominale, dolore orofaringeo, mal di denti e rinorrea.

##### *Trombocitopenia con infezione da HCV in pazienti adulti*

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

### Anemia aplastica severa in pazienti adulti

La sicurezza di Revolade 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 adulti con ITP (N=763), negli studi in pazienti pediatriche con ITP (N=171), 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 ADR 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  $< 1/1 000$ ); molto raro ( $< 1/10 000$ ); e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Popolazione dello studio clinico in ITP**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Molto comune	Rinofaringite*, infezioni del tratto respiratorio superiore*
	Comune	Faringite, influenza, herpes orale, polmonite, sinusite, tonsillite, infezioni del tratto respiratorio, 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 dei globuli bianchi
	Non comune	Anisocitosi, anemia emolitica, mielocitosi, aumento della conta dei neutrofili a banda, presenza di mielociti, aumento della conta piastrinica, aumento dell'emoglobina
Disturbi del sistema immunitario	Non comune	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Ipopotassiemia, riduzione dell'appetito, aumentato acido urico nel sangue
	Non comune	Anoressia, gotta, ipocalcemia
Disturbi psichiatrici	Comune	Disturbi del sonno, depressione
	Non comune	Apatia, alterazioni dell'umore, facilità al pianto

Patologie del Sistema nervoso	Comune	Parestesia, Ipoestesia, sonnolenza, emicrania
	Non comune	Tremori, 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 lenticolare, astigmatismo, cataratta corticale, aumento della lacrimazione, emorragia retinica, epiteliopatia pigmentosa della retina, compromissione della vista, anomalie nei test di acuità visiva, blefarite e cheratocongiuntivite secca
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Dolore all'orecchio, vertigini
Patologie cardiache	Non comune	Tachicardia, infarto miocardico acuto, disturbi cardiovascolari, 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 <sup>♦</sup>
	Comune	Dolore orofaringeo <sup>♦</sup> , rinorrea <sup>♦</sup>
	Non comune	Embolia polmonare, infarto polmonare, fastidio al naso, vesciche nell'orofaringe, disturbi dei seni paranasali, sindrome da apnea del sonno
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea, diarrea
	Comune	ulcerazioni del cavo orale, mal di denti <sup>♦</sup> , vomito, dolore addominale*, emorragia nella bocca, flatulenza *Molto comune nell'IPT pediatrica
	Non comune	Secchezza della bocca, glossodinia, tensione addominale, feci scolorite, avvelenamento alimentare, movimenti intestinali frequenti, ematemesi, fastidio alla bocca
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento dell'alanina aminotransferasi <sup>†</sup>
	Comune	Aumento dell'aspartato aminotransferasi <sup>†</sup> , iperbilirubinemia, anomalie della funzionalità epatica
	Non comune	Colestasi, lesione epatica, epatite, danno epatico indotto da farmaci

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Rash, alopecia, iperidrosi, prurito generalizzato, petecchie
	Non comune	Orticaria, dermatosi, sudorazione fredda, eritema, melanosi, anomalie della pigmentazione, alterazione del colore della cute, esfoliazione della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Dolore dorsale
	Comune	Mialgia, spasmi muscolari, dolore muscolo scheletrico, dolore osseo
	Non comune	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Comune	Proteinuria, aumento della creatininemia, microangiopatia trombotica con insufficienza renale <sup>‡</sup>
	Non comune	Insufficienza renale, leucocituria, nefrite lupica, nicturia, aumento dell'urea ematica, aumento del rapporto proteina/creatinina nelle urine
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 nel sito di iniezione, sensazione di nervosismo, infiammazione delle ferite, malessere, sensazione di corpo estraneo
Esami diagnostici	Comune	Aumento della fosfatasi alcalina ematica
	Non comune	Aumento dell'albumina ematica, aumento delle proteine totali, riduzione dell'albumina ematica, aumento del pH urinario
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Eritema solare

\* Reazioni avverse ulteriori osservate in studi sulla popolazione pediatrica (da 1 a 17 anni).

† L'aumento dell'alanina aminotransferasi e dell'aspartato aminotransferasi può presentarsi simultaneamente, 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	Infezioni del tratto urinario, infezioni del tratto respiratorio superiore, 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	Anaemia
	Comune	Linfopenia
	Non comune	Anemia emolitica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Riduzione dell'appetito
	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, disturbi della memoria, parestesia
Patologie dell'occhio	Comune	Cataratta, essudati retinici, secchezza oculare, ittero oculare, emorragia retinica
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Vertigini
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 all'addome superiore, dispepsia, secchezza delle fauci, stipsi, distensione addominale, dolore ai denti, stomatite, malattia da reflusso esofageo, 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	Rash, secchezza della cute, eczema, rash prurítico, eritema, iperidrosi, prurito generalizzato, alopecia
	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 alla schiena, dolore alle estremità, dolore muscoloscheletrico, dolore alle ossa
Patologie renali e urinarie	Non comune	Microangiopatia trombotica con insufficienza renale acuta <sup>†</sup> , 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 al sito di iniezione, rash al sito di iniezione, fastidio al torace
Esami diagnostici	Comune	Aumento della bilirubina ematica, riduzione di peso, riduzione della conta dei globuli bianchi, riduzione dell'emoglobina, riduzione della conta dei neutrofili, aumento dell'International normalised ratio (INR), prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, aumento del glucosio ematico, riduzione dell'albumina ematica
	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, riduzione dell'appetito, ipoglicemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia, depressione
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea, capogiro
	Comune	Sincope
Patologie dell'occhio	Comune	Secchezza oculare, cataratta, ittero oculare, visione offuscata, compromissione della vista, miodesopsie
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Molto comune	Tosse, dolore all'orofaringe, rinorrea
	Comune	Epistassi
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Diarrea, nausea, sanguinamento gengivale, dolore addominale
	Comune	Vesciche sulla mucosa orale, dolore del cavo orale, vomito, disturbi all'addome, stipsi, distensione addominale, disfagia, feci scolorite, gonfiore della lingua, disturbi della motilità gastrointestinale, flatulenza
Patologie epatobiliari	Molto comune	Aumento delle transaminasi
	Comune	Aumento della bilirubina ematica (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, rash, prurito, orticaria, lesioni della cute, rash 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 alla schiena, 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	Aumento della creatinin-fosfochinasi ematica

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

##### Eventi trombotici/tromboembolici (ETE)

In 3 studi clinici controllati e 2 non controllati, tra i 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  $>200\ 000/\mu\text{l}$ .

Non sono stati identificati specifici fattori di rischio in quei pazienti che hanno presentato un ETE, ad eccezione di una conta piastrinica  $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$  (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 presentato ETE e 6 pazienti su 484 (1%) nel gruppo trattato con placebo hanno presentato ETE. La trombosi della vena porta è stato 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 ( $\leq 35\ \text{g/l}$ ) o punteggio MELD  $\geq 10$  hanno avuto un rischio due volte superiore di ETE rispetto a quelli con livelli di albumina più alti; quelli di età  $\geq 60$  anni hanno avuto un rischio 2 volte superiore di ETE in confronto 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 alfa interferone. 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 ( $\leq 35\ \text{g/l}$ ) o punteggio MELD  $\geq 10$  al basale, si è verificato 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 controllati per i segni e i 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 aumenti erano 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 pediatriche (di età compresa tra 1 e 17 anni) con ITP cronica, ALT  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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  $\geq 3 \times \text{ULN}$  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  $\geq 1,5 \times \text{ULN}$  è stata osservata nel 76% e nel 50% dei gruppi eltrombopag e placebo rispettivamente.

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

### Trombocitopenia dopo 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 150mg/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 studio a un'anomalia citogenetica è stato di 2,9 mesi.

Nello studio clinico di fase II nella SAA refrattaria con eltrombopag alla dose di 150mg/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 nell'[Allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

In caso di sovradosaggio, la conta piastrinica può aumentare in modo eccessivo e dare luogo a 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 iniziato nuovamente 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 riportate includevano rash 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/μl al giorno 18 dopo l'ingestione e la conta piastrinica massima è stata di 929 000/μl. Tutti gli eventi si sono risolti senza sequele dopo il trattamento.

Poichè eltrombopag non è escreto per via renale in modo significativo 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: B02BX 05.

#### Meccanismo d'azione

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi nella 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 mostrato una ricaduta o una mancata risposta 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 di base per la TPI e alla conta piastrinica basale. La dose di eltrombopag è stata aggiustata durante il periodo di trattamento di 6 mesi basandosi sulla 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  $\leq 25$  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  $\geq 3$  precedenti terapie per la ITP e il 36% ha subito in precedenza la splenectomia.

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

La risposta della conta piastrinica tra 50 000-400 000/ $\mu$ l in assenza di trattamento di salvataggio è stata raggiunta da un numero di pazienti significativamente più elevato nel gruppo trattato con eltrombopag durante il periodo di trattamento di 6 mesi,  $p < 0,001$ . Il cinquantaquattro per cento 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 durante tutto lo 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
<b>Principali endpoint secondari</b>		
Numero delle settimane cumulative con conta piastrinica $\geq 50\ 000$ - 400 000/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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 (%) <sup>b</sup>	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 sanguinamenti clinicamente significativi (Gradi 2-4) si è ridotta dal valore 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  $\geq 50\ 000/\mu$ l al Giorno 43 da una valore basale  $< 30\ 000/\mu$ l; i pazienti che si sono ritirati precocemente a causa di una conta piastrinica  $> 200\ 000/\mu$ 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
<b>Principali endpoint primari</b>		
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- $p^a$	<0,001	
<b>Principali endpoint secondari</b>		
Pazienti con valutazione dei sanguinamenti al Giorno 43, n	51	30
Sanguinamenti (Grado 1-4 dell'OMS) n (%)	20 (39)	18 (60)
valore- $p^a$	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 a prescindere 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 quarantadue 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, intervallate da 4 settimane senza trattamento) ha mostrato che l'uso episodico con cicli multipli di eltrombopag non ha determinato una riduzione della risposta.

EXTEND (TRA105325): Eltrombopag è stato somministrato a 302 pazienti con ITP nello studio di prosecuzione 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  $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ .

E' stata condotta una analisi ad-hoc sui 105 pazienti in base al tempo dalla diagnosi di ITP per valutare la risposta precoce ad eltrombopag attraverso quattro differenti categorie di durata di ITP (ITP di nuova diagnosi  $< 3$  mesi, ITP persistente da 3 a  $< 6$  mesi, ITP persistente da 6 a  $\leq 12$  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/ $\mu$ l (7 800-28 000/ $\mu$ l).

La risposta piastrinica (definita come conta piastrinica  $\geq 50\ 000/\mu$ l almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio) è stata raggiunta nell'84% (95% CI: da 71% a 93%) dei pazienti con ITP di nuova diagnosi, nel 91% (95% CI: da 70% a 99%) e nel 94% (95% CI: da 73% a 100%) dei pazienti con ITP persistente (ovvero con diagnosi di ITP da 3 a <6 mesi e da 6 a  $\leq 12$  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  $\geq 100\ 000/\mu$ l almeno una volta entro la settimana 9 senza terapia di salvataggio, è stato 75% (95% CI: da 60% a 86%) in pazienti con ITP di nuova diagnosi, 76% (95% CI: da 53% a 92%) e 72% (95% CI: da 47% a 90%) in pazienti con ITP persistente (ITP di durata da 3 a <6 mesi e da 6 a  $\leq 12$  mesi, rispettivamente), e 87% (95% CI: da 60% a 98%) in pazienti con ITP cronica.

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

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

La sicurezza di eltrombopag si è dimostrata coerente attraverso 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 ad altre opzioni terapeutiche (es. splenectomia). La sicurezza a lungo termine di eltrombopag deve essere considerata 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.

*TR115450 (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  $\geq 50\ 000/\mu$ l 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 a cui era stata diagnosticata ITP cronica da almeno un anno e che erano refrattari o recidivati ad almeno una terapia precedente per ITP o incapaci di continuare altri trattamenti per la ITP per una ragione medica e avevano una conta piastrinica  $< 30\ 000/\mu$ l. 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 singole conte piastriniche.

Nel complesso, una percentuale significativamente superiore di pazienti nel gruppo di eltrombopag (40%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 18.0 [95% CI: 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 6).



**Tabella 6 Tassi di risposta piastrinica sostenuta per età di coorte in pazienti pediatrici con ITP cronica**

	Eltrombopag n/N (%) [95% CI]	Placebo n/N (%) [95% CI]
Coorte 1 ( da12 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 OMS 1-4). 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.

I pazienti sono stati autorizzati a ridurre o interrompere la terapia di base 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=1) la terapia di base per la ITP, principalmente corticosteroidi, senza la necessità di ricorrere alla terapia di salvataggio.

*TRAI08062 (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. Ai pazienti era stata diagnosticata l'ITP da almeno 6 mesi ed erano refrattari o con 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=5) o placebo (n=22). La dose di eltrombopag è stata regolata sulla base delle singole conte piastriniche.

Nel complesso, una percentuale significativamente superiore di pazienti del gruppo eltrombopag (62%) rispetto a quella dei pazienti con placebo (32%) ha raggiunto l'endpoint primario (Odds Ratio: 4.3 [95% CI: 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 a 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 ( $< 800\ 000\ \text{IU/ml}$  e  $\geq 800\ 000\ \text{IU/ml}$ ), 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. Trentuno per cento 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/ $\mu$ l in entrambi i gruppi di trattamento: 0,8%, 28% e 72% dei pazienti reclutati avevano conte piastriniche <20 000/ $\mu$ l, <50 000/ $\mu$ l e  $\geq$ 50 000/ $\mu$ l rispettivamente.

Gli studi consistevano di due fasi – una fase di pre-trattamento antivirale e una fase di trattamento antivirale. Nella fase di pre-trattamento antivirale, i pazienti ricevevano eltrombopag in aperto per incrementare la conta piastrinica a  $\geq$ 90 000/ $\mu$ l per ENABLE 1 e  $\geq$ 100 000/ $\mu$ l per ENABLE 2. Il tempo mediano per raggiungere l'obiettivo di conta piastrinica  $\geq$ 90 000/ $\mu$ l (ENABLE 1) o  $\geq$ 100 000/ $\mu$ 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 infezione da HCV con RNA dell'HCV non rilevabile a 24 settimane dopo il completamento del periodo pianificato di trattamento.

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 7). 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 IU/ml vs.  $\geq$ 800 000 IU/ml) e genotipo (2/3 vs. 1/4/6).

**Tabella 7 Risposta virologica dei pazienti con infezione da HCV in ENABLE 1 e ENABLE 2**

	Dati aggregati		ENABLE 1 <sup>a</sup>		ENABLE 2 <sup>b</sup>	
Pazienti che hanno raggiunto il target di conta piastrinica e iniziato la terapia antivirale <sup>c</sup>	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>	<b>Eltrombopag</b>	<b>Placebo</b>
<b>Numero totale di pazienti che sono entrati nella fase di trattamento antivirale</b>	<b>n=956</b>	<b>n=485</b>	<b>n=450</b>	<b>n=232</b>	<b>n=506</b>	<b>n=253</b>
	<b>% di pazienti che ottengono la risposta virologica</b>					
<b>SVR Complessiva <sup>d</sup></b>	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 <sup>e</sup>	15	8	18	10	13	7
<i>Livelli di albumina<sup>f</sup></i>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Punteggio MELD<sup>f</sup></i>						
>10	18	10				
≤10	23	17				

- a Eltrombopag somministrato in associazione con peginterferone alfa-2a (180 µg 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 µg /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 ≥ 90 000/µl per ENABLE 1 e ≥ 100 000/µl 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*

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

#### Anemia Aplastica Grave (SAA)

Eltrombopag è stato studiato in uno studio clinico a braccio singolo, monocentrico, in aperto in 43 pazienti affetti da anemia aplastica grave con trombocitopenia refrattaria dopo almeno una terapia immunosoppressiva (IST) precedente e con una conta piastrinica ≤30 000/µl.

La maggior parte dei pazienti, 33 (77%), è stata considerata affetta da una 'malattia refrattaria primaria', definita come l'assenza di una prima risposta adeguata a terapia immunosoppressiva in qualsiasi linea. I rimanenti 10 pazienti hanno avuto una risposta piastrinica insufficiente alle precedenti terapie. Tutti e 10 ricevuti erano stati sottoposti ad almeno 2 precedenti regimi di terapia immunosoppressiva, e il 50% aveva ricevuto almeno 3 regimi di terapia immunosoppressiva precedenti. I pazienti con diagnosi di anemia di Fanconi, infezione non responsiva alla terapia appropriata, un clone PNH nei neutrofili di dimensione  $\geq 50\%$ , sono stati esclusi dallo studio.

Al basale la conta piastrinica mediana era di 20 000/ $\mu\text{l}$ , l'emoglobina era 8,4 g/dl, la conta assoluta dei neutrofili era  $0,58 \times 10^9/\text{l}$  e la conta assoluta dei reticolociti è stata pari a  $24,3 \times 10^9/\text{l}$ . Ottantasei per cento dei pazienti era dipendente da trasfusioni eritrocitarie, e il 91% era dipendente da trasfusioni piastriniche. La maggior parte dei pazienti (84%) aveva ricevuto almeno 2 precedenti terapie immunosoppressive. Tre pazienti avevano anomalie citogenetiche al basale.

L'endpoint primario era la risposta ematologica valutata dopo 12 settimane di trattamento con eltrombopag. La risposta ematologica è stata definita come il raggiungimento di uno o più dei seguenti criteri: 1) aumento della conta piastrinica a 20 000/ $\mu\text{l}$  oltre il basale o conta piastrinica stabile con indipendenza trasfusionale per un minimo di 8 settimane; 2) aumento dell'emoglobina di  $>1,5$  g/dl, o una riduzione delle trasfusioni  $\geq 4$  unità di globuli rossi (RBC) per 8 settimane consecutive; 3) aumento della conta assoluta dei neutrofili (ANC) del 100% o aumento dell'ANC  $>0,5 \times 10^9/\text{l}$ .

Il tasso di risposta ematologica è stato del 40% (17/43 pazienti; IC 95% 25, 56), e la maggioranza delle risposte è stata limitata ad una singola linea (13/17,76%) mentre sono state registrate 3 risposte bi-lineari e 1 risposta tri-lineare alla settimana 12. Eltrombopag è stato interrotto dopo 16 settimane se non sono state osservate una risposta ematologica o l'indipendenza da trasfusione. I pazienti responsivi hanno continuato la terapia in una fase di estensione dello studio. Un totale di 14 pazienti ha preso parte alla fase di estensione dello studio. Nove di questi pazienti ha raggiunto una risposta multi-lineare, 4 di 9 hanno continuato il trattamento e 5 hanno scemato ridotto gradualmente il trattamento con eltrombopag e mantenendo la risposta (follow up mediano: 20,6 mesi, range: da 5,7 a 22,5 mesi). I restanti 5 pazienti hanno interrotto il trattamento, tre a causa di una ricaduta osservata alla visita del terzo mese della fase di estensione.

Durante il trattamento con eltrombopag il 59% (23/39) è diventato indipendente da trasfusione di piastrine (28 giorni senza una trasfusione di piastrine) e il 27% (10/37) è diventato indipendente da trasfusione eritrocitaria RBC (56 giorni senza trasfusione di RBC). Il periodo più lungo libero da trasfusione piastrinica per i soggetti non-responder è stato di 27 giorni (mediana). Il periodo più lungo libero da trasfusione piastrinica per i soggetti responder è stato di 29 giorni (mediana). Il periodo più lungo libero da trasfusione eritrocitaria per i soggetti responder è stato di 266 giorni (mediana).

Oltre il 50% dei soggetti rispondenti che erano trasfusione-dipendenti al basale, ha avuto una riduzione  $>80\%$  nella necessità di trasfusioni sia di piastrine che di RBC rispetto al basale.

I risultati preliminari di uno studio di supporto (Studio ELT116826), studio in corso non randomizzato, di fase II, a braccio singolo, in aperto in pazienti refrattari affetti da SAA, hanno mostrato risultati coerenti. I dati sono limitati a 21 dei 60 pazienti previsti, e una risposta ematologica è stata riscontrata dal 52% dei pazienti a 6 mesi. Nel 45% dei pazienti sono state riportate risposte multi-lineari.

## 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  $C_{\text{max}}$  plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con ITP (Tabella 8).

**Tabella 8 Media geometrica (95% intervallo di confidenza) dei parametri farmacocinetici plasmatici di eltrombopag allo stato stazionario in adulti con ITP**

Dose di eltrombopag, una volta al giorno	N	AUC <sub>(0-τ)</sub> <sup>a</sup> , µg.h/ml	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> , µg/ml
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3,18; 4,49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12,7 (11,0; 14,5)

a Stime di AUC<sub>(0-τ)</sub> e C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> e AUC<sub>(0-τ)</sub> plasmatiche di eltrombopag nei pazienti con infezione da HCV arruolati negli studi di fase III vengono elencate per ogni dose nella Tabella 9.

**Tabella 9 Media geometrica (95% CI) 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 <sub>(0-τ)</sub> (µg.h/ml)	C <sub>max</sub> (µg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

I dati presentati come media geometrica (95% CI).

AUC<sub>(0-τ)</sub> e C<sub>max</sub> 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 presenta 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 in modo significativo 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<sub>(0-∞)</sub> 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%), in modo predominante all'albumina. Eltrombopag è un substrato per di BCRP, ma non è un substrato di P-glicoproteina o OATP1B1.

### Biotrasformazione

Eltrombopag è metabolizzato in primis 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 carbone radiomarcato. 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 individuato nelle urine. Eltrombopag immodificato escreto nelle feci rappresenta circa il 20% della dose. L'emivita plasmatica di eliminazione 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 nel 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*. Interazioni clinicamente significative con farmaci che implicano la glucuronidazione non sono previste a causa del limitato contributo dei singoli enzimi UGT nella glucuronidazione di eltrombopag e dei potenziali medicinali co-somministrati.

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. Eltrombopag non inibisce o induce gli enzimi CYP sulla base di dati *in vitro* ed *in vivo* (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 interazioni cliniche aumenta 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  $CI_{50}$  di 2,7  $\mu M$  [1,2  $\mu g/ml$ ]). Studi *in vitro* hanno anche dimostrato che eltrombopag è substrato e inibitore di BCRP (*breast cancer resistance protein*) (valore  $CI_{50}$  di 2,7  $\mu M$  [1,2  $\mu g/ml$ ]).

## Popolazioni speciali di pazienti

### Insufficienza renale

La farmacocinetica di eltrombopag è stata studiata dopo somministrazione di eltrombopag in pazienti adulti con insufficienza renale. Dopo somministrazione di una singola dose da 50 mg, l' $AUC_{0-\infty}$  di eltrombopag è stata dal 32% al 36% più bassa nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata, e del 60% più bassa nei pazienti con insufficienza renale grave, in confronto ai volontari sani. Vi è stata una sostanziale variabilità ed una significativa sovrapposizione nelle esposizioni tra i pazienti con insufficienza renale ed i volontari sani. Le concentrazioni di eltrombopag libero (attivo) per questo medicinale altamente legato alle proteine non sono state misurate. I pazienti con insufficienza della funzionalità renale devono usare eltrombopag con cautela e sotto un attento monitoraggio, ad esempio effettuando il controllo 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 insufficienza renale da moderata a grave che con insufficienza epatica.

### Insufficienza epatica

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

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

Pertanto, eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti affetti da ITP con insufficienza epatica da moderata a grave (punteggio Child-Pugh  $\geq 5$ ) 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'origine etnica 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). Sulla base delle stime dalle analisi farmacocinetiche di popolazione, i pazienti con ITP est-asiatici avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa l'49% in confronto a pazienti non est-asiatici, che erano prevalentemente caucasici, (vedere paragrafo 4.2).

L'influenza dell'origine etnica 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). Sulla base delle stime dall'analisi di farmacocinetica di popolazione i pazienti di etnia est/sud-est asiatica avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 55% in confronto a pazienti di altre razze, che erano prevalentemente caucasici (vedere paragrafo 4.2).

## Sesso

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

L'influenza del sesso sulla farmacocinetica di eltrombopag è stata valutata utilizzando l'analisi farmacocinetica di popolazione in 635 pazienti con infezione da HCV (260 femmine). Sulla base delle stime del modello, le pazienti di sesso femminile con infezione da HCV avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 41% in confronto ai pazienti di sesso 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  $\geq 75$  anni. Sulla base delle stime del modello, i pazienti anziani ( $\geq 65$  anni) avevano valori plasmatici di  $AUC_{(0-\tau)}$  di eltrombopag maggiori di circa il 41% in confronto 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'aumento del peso corporeo. Gli effetti dell'etnia e del sesso sulle stime plasmatiche di eltrombopag CL/F erano coerenti tra i pazienti pediatrici e adulti. Pazienti pediatrici est/sud-est asiatici con ITP avevano  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmatica di eltrombopag superiore di circa il 43% rispetto ai pazienti non asiatici. I pazienti pediatrici con ITP di sesso femminile hanno avuto un aumento di circa il 25% dell'  $AUC_{(0-\tau)}$  plasmatica di eltrombopag rispetto ai pazienti di sesso maschile.

I parametri farmacocinetici di eltrombopag nei pazienti pediatrici con ITP sono riportati nella tabella 10.

**Tabella 10** Media geometrica (95% CI) 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% CI).  $AUC_{(0-\tau)}$  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 nel topo, ratto o cane 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 la cancerogenesi.

Nei roditori è stata individuata cataratta correlata al trattamento ed era dose e tempo dipendente. A esposizioni superiori 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 nel topo dopo 6 settimane e nel ratto dopo 28 settimane di trattamento. A esposizioni superiori o uguali 4 volte l'esposizione clinica nell'uomo 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, è stata osservata cataratta nel topo dopo 13 settimane e nel ratto dopo 39 settimane di trattamento. A dosi non tollerate in ratti giovani in pre-svezzamento somministrate dal giorno 4 al 32 (pari circa a 2 anni umani alla fine del periodo di somministrazione), sono state osservate opacità oculari (istologia non eseguita) a dosi di 75 mg/die pari a 9 volte la massima esposizione clinica umana nei pazienti pediatrici con ITP, sulla base della AUC. Tuttavia, non è stata osservata cataratta 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 è stata osservata cataratta nel cane adulto dopo 52 settimane di trattamento (2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti o pediatrici 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, esposizioni basate sull'AUC).

Negli studi nel topo e nel ratto fino a 14 giorni di durata è stata osservata tossicità tubulare renale 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 nel topo a dosi di 25, 75 and 150 mg/kg/die. Gli effetti sono stati meno gravi alle dosi più basse e sono stati caratterizzati da una gamma di modifiche rigenerative. L'esposizione alla dose più bassa è stata di 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. Effetti renali non sono stati osservati nel ratto dopo 28 settimane o nel cane 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 equivalente all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC.

Degenerazione e/o necrosi epatocitaria, spesso accompagnata da aumento degli enzimi epatici sierici, è stata osservata nel topo, ratto e cane a dosi che erano associate a morbidità e mortalità o che erano scarsamente tollerate. Nessun effetto epatico è stato osservato dopo trattamento cronico nel ratto (28 settimane) e nel cane (52 settimane) a esposizioni 4 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti adulti con ITP e 3 o 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti pediatrici con ITP alla dose di 75 mg/die e a esposizioni 2 volte ed equivalente all'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC.

In studi a breve termine, a dosi scarsamente tollerate nel ratto e nel cane (esposizione superiore 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 4 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 riduzione della conta dei reticolociti e iperplasia eritroide rigenerativa del midollo osseo (solo nel ratto). Non vi sono stati effetti degni di nota sulla conta della massa dei globuli rossi o dei reticolociti dopo trattamento fino a 28 settimane nel ratto, 52 settimane nel cane e 2 anni nel topo o nel ratto 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 2 volte l'esposizione clinica nell'uomo nei pazienti con infezione da HCV alla dose di 100 mg/die, esposizioni basate sull'AUC.

Iperostosi endosteale è stata osservata in uno studio di tossicità a 28 settimane nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC). Non sono state osservate modifiche ossee nel topo o nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC.

### Cancerogenicità e mutagenicità

Eltrombopag non è stato cancerogeno nel topo a dosi fino a 75 mg/kg/die o nel ratto 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, esposizioni basate sull'AUC). Eltrombopag non è stato mutageno o clastogeno in un test di mutazione su batteri o in due test *in vivo* nel ratto (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). Queste osservazioni *in vitro* e *in vivo* suggeriscono che eltrombopag non pone un rischio genotossico per l'uomo.

### Tossicità riproduttiva

Eltrombopag non influisce nel ratto sulla fertilità della femmina, sullo sviluppo precoce dell'embrione o sullo sviluppo embriofetale 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, esposizioni basate sull'AUC). Inoltre non vi è stato effetto sullo sviluppo embriofetale nel coniglio 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, esposizioni basate sull'AUC). Tuttavia nel ratto, 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, esposizioni basate sull'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 coste 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 nel ratto maschio 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, esposizioni basate sull'AUC). Nello studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, non vi sono stati effetti indesiderati su gravidanza, parto o lattazione dei ratti femmina  $F_0$  a dosi non tossiche per la madre (10 e 20 mg/kg/die) e nessun effetto su crescita, sviluppo, comportamento neurologico o funzione riproduttiva della prole ( $F_1$ ). Eltrombopag è stato individuato nel plasma di tutta la prole  $F_1$  di ratto durante l'intero periodo di campionamento di 22 ore a seguito alla somministrazione del medicinale alle madri  $F_0$ , suggerendo che l'esposizione dei ratti neonati ad eltrombopag è avvenuta probabilmente attraverso l'allattamento.

## Fototossicità

Studi *in vitro* con eltrombopag suggeriscono un potenziale rischio di fototossicità; tuttavia nei roditori non vi sono state evidenze 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, esposizioni basate sull'AUC) o di fototossicità oculare (esposizioni superiori 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, esposizioni basate sull'AUC). Inoltre uno studio di farmacologia clinica in 36 soggetti non ha mostrato evidenze che la fotosensibilità fosse aumentata a seguito della somministrazione di 75 mg di eltrombopag. Questa è stata misurata con l'indice fototossico ritardato. Tuttavia un potenziale rischio di fotoallergia non può essere escluso in quanto non possono essere condotti studi preclinici specifici.

## 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 sopra 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**

Mannitolo (E421)  
Sucralosio  
Gomma xantana

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

Dopo la ricostituzione, il medicinale deve essere somministrato immediatamente, ma può essere conservato per un periodo massimo di 30 minuti.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere il paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine laminate termosaldate. Il materiale laminato è costituito da poliestere (PET) / poliammide orientato (OPA) / foglio di alluminio da 9 micron (AL) / strato termosaldato di polietilene a bassa densità (LDPE). Il materiale a contatto con il prodotto è lo strato termosaldato in polietilene. Le bustine sono confezionate con un kit contenente un flacone per la ricostituzione da 40 ml in HDPE, e 30 siringhe dosatrici monouso per la somministrazione orale da 20 ml (gomma polipropilene / silicone) con gradazioni ogni 1 mL. Inoltre, viene fornito un tappo a vite (etilene vinil acetato / LDPE) dotato di un'apertura per l'inserimento della siringa.

Confezione da 30 bustine.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

### Istruzioni per l'uso

Evitare il contatto diretto con il medicinale. Lavare immediatamente con acqua e sapone qualsiasi area esposta.

#### *Preparazione e somministrazione della polvere per sospensione orale:*

- Somministrare la sospensione orale immediatamente dopo la preparazione. Gettare la sospensione se non somministrata entro 30 minuti dalla preparazione.
- Preparare la sospensione solo con acqua.
- Aggiungere 20 ml di acqua e il contenuto del numero prescritto di bustine (a seconda della dose raccomandata) al flacone per la ricostituzione fornito e mescolare delicatamente.
- Somministrare al paziente l'intero contenuto del flacone utilizzando una delle siringhe ad uso orale abbinate.
- **IMPORTANTE:** poiché del medicinale rimarrà nel flacone per la ricostituzione, effettuare le seguenti operazioni.
- Aggiungere 10 ml di acqua nel flacone per la ricostituzione e mescolare delicatamente.
- Somministrare al paziente l'intero contenuto del flacone utilizzando la stessa siringa ad uso orale.

#### *Pulizia delle apparecchiature per la ricostituzione:*

- Gettare la siringa ad uso orale utilizzata.
- Risciacquare il flacone per la ricostituzione e il coperchio, sotto l'acqua corrente. (Il flacone per la ricostituzione può macchiarsi a causa del medicinale. Questo è normale.)
- Lasciare asciugare all'aria tutte le apparecchiature.
- Lavare le mani con acqua e sapone.

Non riutilizzare la siringa dosatrice per la somministrazione orale. Per preparare ciascuna dose di Revolade per sospensione orale deve essere utilizzata una nuova siringa dosatrice monouso ad uso orale.

Per maggiori dettagli sulla preparazione e somministrazione della sospensione, leggere le istruzioni per l'uso nel Foglietto Illustrativo.

### 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

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

EU/1/10/612/013

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 11 marzo 2010  
Data del rinnovo più recente: 15 gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

#### Revolade 12,5 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg compresse rivestite con film:

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenia

Novartis Farmacéutica SA  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcellona  
Spagna

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Glaxo Wellcome S.A.  
Avenida de Extremadura 3  
09400 Aranda de Duero  
Burgos  
Spagna

#### Revolade 25 mg polvere per sospensione orale:

Lek d.d  
Verovskova Ulica 57  
Ljubljana 1526  
Slovenia

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Germania

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quarter*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).