

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eltrombopag/Teva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Eltrombopag/Teva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Eltrombopag/Teva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ελτρομβοπάγη ολαμινική, ισοδύναμη με 25 mg ελτρομβοπάγης.

Eltrombopag/Teva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει ελτρομβοπάγη ολαμινική, ισοδύναμη με 50 mg ελτρομβοπάγης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Eltrombopag/Teva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Λευκό, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10,5 mm) με χαραγμένο το «25» στη μια πλευρά και μία γραμμή χαραγής στην άλλη πλευρά.

Eltrombopag/Teva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Ανοιχτό καφέ, στρογγυλό επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (με διάμετρο περίπου 10,5 mm) με χαραγμένο το «50» στη μια πλευρά και μία γραμμή χαραγής στην άλλη πλευρά.

Το Eltrombopag/Teva 25 mg δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

Το Eltrombopag/Teva 50 mg δισκίο μπορεί να διαχωριστεί σε δύο ίσες δόσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Eltrombopag/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP), οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Eltrombopag/Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 1 έτους και άνω με πρωτοπαθή αυτοάνοση θρομβοπενία (ITP) που διαρκεί 6 μήνες ή περισσότερο από τη διάγνωση και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το Eltrombopag/Teva ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας, ο βαθμός της οποίας αποτελεί τον κύριο παράγοντα που εμποδίζει την έναρξη ή περιορίζει την ικανότητα διατήρησης της βέλτιστης θεραπείας που βασίζεται στην ιντερφερόνη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη γιατρού, ο οποίος έχει εμπειρία στη θεραπεία αιματολογικών παθήσεων ή στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C και των επιπλοκών της.

Δοσολογία

Οι δοσολογικές απαιτήσεις της ελτρομβοπάγης πρέπει να εξατομικεύονται με βάση τους αριθμούς αιμοπεταλίων του ασθενούς. Στόχος της θεραπείας με ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να είναι η αποκατάσταση του αριθμού αιμοπεταλίων.

Η ελτρομβοπάγη είναι διαθέσιμη και ως κόνις για πόσιμο εναιώρημα. Η κόνις για πόσιμο εναιώρημα μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερη έκθεση στην ελτρομβοπάγη από την φαρμακοτεχνική μορφή του δισκίου (βλ. παράγραφο 5.2). Όταν εναλλάσσονται οι φαρμακοτεχνικές μορφές του δισκίου και της κόνεως για πόσιμο εναιώρημα, ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαία για 2 εβδομάδες.

Αυτοάνοση (πρωτοπαθής) θρομβοπενία

Πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ένας αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Η ελτρομβοπάγη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ομαλοποίηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά αυξήθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά την έναρξη της ελτρομβοπάγης και μειώθηκαν μέσα σε 1 έως 2 εβδομάδες μετά τη διακοπή της.

Ενήλικες και παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 6 έως 17 ετών

Η συνιστώμενη αρχική δόση ελτρομβοπάγης είναι 50 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά σε μειωμένη δόση ίση με 25 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός ηλικίας 1 έως 5 ετών

Η συνιστώμενη αρχική δόση ελτρομβοπάγης είναι 25 mg άπαξ ημερησίως.

Παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης

Μετά από την έναρξη της ελτρομβοπάγης, η δόση πρέπει να προσαρμόζεται για να επιτευχθεί και να διατηρηθεί αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$, όπως χρειάζεται για να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας. Η ημερήσια δόση των 75 mg δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Οι κλινικοί αιματολογικοί και ηπατικοί έλεγχοι θα πρέπει να διενεργούνται τακτικά καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και το δοσολογικό σχήμα της ελτρομβοπάγης να τροποποιείται με βάση τους αριθμούς των αιμοπεταλίων, όπως περιγράφεται στον Πίνακα 1. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ελτρομβοπάγη, οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένου του αριθμού των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος θα πρέπει να αξιολογούνται εβδομαδιαίως μέχρι να επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων ($\geq 50.000/\mu\text{L}$ για τουλάχιστον 4 εβδομάδες). Στη συνέχεια, οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων των αριθμών των αιμοπεταλίων και επιχρισμάτων περιφερικού αίματος, θα πρέπει να αξιολογούνται μηνιαίως.

Πίνακας 1. Προσαρμογές της δόσης ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
$< 50.000/\mu\text{L}$ μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 75 mg/ημέρα*.
$\geq 50.000/\mu\text{L}$ έως $\leq 150.000/\mu\text{L}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης και/ή συγχρησιμοποιήστε φάρμακο για την θεραπεία της ITP, ώστε να διατηρηθούν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων προς αποφυγή ή μείωση της αιμορραγίας.
$> 150.000/\mu\text{L}$ έως $\leq 250.000/\mu\text{L}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνате 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.

> 250.000/μL	Διακόψτε την ελτρομβοπάγη, αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{L}$, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg.
--------------	--

- * Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγης άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα, αυξήστε τη δόση σε 25 mg την ημέρα.
- ♦ Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη δόση 12,5 mg άπαξ ημερησίως ή εναλλακτικά 25 mg άπαξ κάθε δεύτερη ημέρα.

Η ελτρομβοπάγη μπορεί να χορηγείται επιπλέον άλλων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ. Το δοσολογικό σχήμα των συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για την ΙΤΡ θα πρέπει να τροποποιείται, όπως ενδείκνυται ιατρικά, προς αποφυγή υπερβολικών αυξήσεων των αριθμών των αιμοπεταλίων κατά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη.

Είναι αναγκαίο να περιμένετε τουλάχιστον 2 εβδομάδες, ώστε να διαπιστώσετε την επίδραση τυχόν αναπροσαρμογής της δόσης στην αιμοπεταλιακή ανταπόκριση του ασθενούς πριν λάβετε υπόψη άλλη αναπροσαρμογή της δόσης.

Η συνήθης αναπροσαρμογή της δόσης της ελτρομβοπάγης, είτε μείωση, είτε αύξηση, θα ήταν 25 mg άπαξ ημερησίως

Διακοπή

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε επίπεδο επαρκές για την αποφυγή κλινικά σημαντικής αιμορραγίας μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας με ελτρομβοπάγη στα 75 mg άπαξ ημερησίως.

Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται κλινικά κατά διαστήματα και η συνέχιση της θεραπείας θα πρέπει να αποφασίζεται σε εξατομικευμένη βάση από τον θεράποντα ιατρό. Σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, αυτό θα πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση σχετικά με τη σπληνεκτομή. Η επανεμφάνιση θρομβοπενίας είναι πιθανή μετά από τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4).

Θρομβοπενία που σχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα C (HCV)

Όταν η ελτρομβοπάγη χορηγείται σε συνδυασμό με αντιικά, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στις πλήρεις περιλήψεις χαρακτηριστικών του προϊόντος των αντίστοιχων συγχωρηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων για αναλυτικά στοιχεία των σχετικών πληροφοριών για την ασφάλεια ή τις αντενδείξεις.

Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων γενικά άρχισαν να αυξάνονται εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη της ελτρομβοπάγης. Ο σκοπός της θεραπείας με την ελτρομβοπάγη θα πρέπει να είναι η επίτευξη του ελάχιστου αριθμού αιμοπεταλίων που χρειάζεται για την έναρξη αντιικής θεραπείας, σε συμφωνία με τις συστάσεις της κλινικής πρακτικής. Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, ο σκοπός της θεραπείας θα πρέπει να είναι η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ένα επίπεδο το οποίο αποτρέπει τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών αιμορραγίας, συνήθως γύρω στα 50.000 - 75.000/μL. Αριθμοί αιμοπεταλίων > 75.000/μL θα πρέπει να αποφεύγονται. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης που απαιτείται για την επίτευξη των στόχων. Οι προσαρμογές της δόσης βασίζονται στην ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Αρχικό δοσολογικό σχήμα

Η χορήγηση της ελτρομβοπάγης θα πρέπει να ξεκινά στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως. Δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με HCV με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία ή ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης

Η δόση της ελτρομβοπάγης πρέπει να προσαρμόζεται ανά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες για την επίτευξη του επιθυμητού αριθμού των αιμοπεταλίων που απαιτείται για την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται κάθε εβδομάδα πριν από την έναρξη της αντιικής θεραπείας. Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων και, ως εκ τούτου, θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες προσαρμογές της δόσης ελτρομβοπάγης (βλ. Πίνακα 2).

Κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας, η δόση της ελτρομβοπάγης πρέπει να προσαρμόζεται ως απαιτείται για την αποφυγή μείωσης της δόσης της πεγκιντερφερόνης, λόγω της μείωσης του αριθμού αιμοπεταλίων, που ενδέχεται να θέσει τον ασθενή σε κίνδυνο εμφάνισης αιμορραγίας (βλ. Πίνακα 2). Ο αριθμός των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται εβδομαδιαίως κατά τη διάρκεια της αντιικής θεραπείας έως την επίτευξη σταθερού αριθμού αιμοπεταλίων, συνήθως περίπου 50.000 - 75.000/ μL . Στη συνέχεια, οι γενικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των αιμοπεταλίων και των επιχρισμάτων περιφερικού αίματος, θα πρέπει να διενεργούνται μηνιαίως. Θα πρέπει να εξετάζονται μειώσεις της ημερήσιας δόσης κατά 25 mg, αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τον απαιτούμενο στόχο. Συνιστάται αναμονή 2 εβδομάδων για την αξιολόγηση των επιδράσεων αυτού και τυχόν μεταγενέστερων προσαρμογών της δόσης.

Η δόση των 100 mg ελτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως, δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Πίνακας 2. Προσαρμογές της δόσης ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με HCV κατά τη διάρκεια αντιικής θεραπείας

Αριθμός αιμοπεταλίων	Προσαρμογή δόσης ή ανταπόκριση
< 50.000/ μL μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας	Αύξηση ημερήσιας δόσης κατά 25 mg μέχρι τη μέγιστη δόση των 100 mg/ημέρα.
$\geq 50.000/\mu\text{L}$ έως $\leq 100.000/\mu\text{L}$	Χρησιμοποιήστε τη χαμηλότερη δόση ελτρομβοπάγης ως απαιτείται προς αποφυγή μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.
> 100.000/ μL έως $\leq 150.000/\mu\text{L}$	Μειώστε την ημερήσια δόση κατά 25 mg. Αναμείνате 2 εβδομάδες για να εκτιμήσετε το αποτέλεσμα αυτού και τυχόν μεταγενέστερες προσαρμογές της δόσης*.
> 150.000/ μL	Διακόψτε την ελτρομβοπάγη. Αυξήστε τη συχνότητα παρακολούθησης των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι $\leq 100.000/\mu\text{L}$, ξεκινήστε και πάλι τη θεραπεία σε ημερήσια δόση μειωμένη κατά 25 mg*.

* Για ασθενείς που λαμβάνουν 25 mg ελτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται η εκ νέου χορήγηση στα 25 mg κάθε δεύτερη ημέρα.

♦ Κατά την έναρξη της αντιικής θεραπείας, ενδέχεται να μειωθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ως εκ τούτου θα πρέπει να αποφεύγονται οι άμεσες μειώσεις της δόσης ελτρομβοπάγης.

Διακοπή

Εάν μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας με ελτρομβοπάγη στα 100 mg, δεν έχει επιτευχθεί το απαιτούμενο επίπεδο αιμοπεταλίων για την έναρξη αντιικής θεραπείας, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται, όταν διακόπτεται η αντιική θεραπεία, εκτός αν δικαιολογείται διαφορετικά. Η υπερβολική ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων ή οι σημαντικές ανωμαλίες των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας, επίσης, καθιστούν αναγκαία τη διακοπή της θεραπείας.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ελτρομβοπάγη με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή κάνοντας εξέταση ούρων (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh ≥ 5), εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλ. παράγραφο 4.4).

Εάν η χρήση ελτρομβοπάγης θεωρηθεί απαραίτητη σε ασθενείς με ITP και ηπατική δυσλειτουργία, η αρχική δόση πρέπει να είναι 25 mg άπαξ ημερησίως. Μετά την έναρξη χορήγησης ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 3 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς με θρομβοπενία που πάσχουν από χρόνια HCV και ήπια ηπατική δυσλειτουργία (βαθμολογία κατά Child-Pugh ≤ 6). Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να ξεκινούν την ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2). Μετά την έναρξη χορήγησης της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, θα πρέπει να μεσολαβεί ένα διάστημα παρατήρησης 2 εβδομάδων πριν την αύξηση της δόσης.

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων, συμπεριλαμβανομένης της μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων (ΘΕΕ) σε ασθενείς με θρομβοπενία και προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο που λαμβάνουν αγωγή με ελτρομβοπάγη, είτε στα πλαίσια της προετοιμασίας για επεμβατική διαδικασία ή σε ασθενείς με HCV που υποβάλλονται σε αντιική θεραπεία (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα από τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP ηλικίας 65 ετών και άνω είναι περιορισμένα και δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε ασθενείς με ITP ηλικίας άνω των 85 ετών. Στις κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη, δεν παρατηρήθηκαν συνολικά κλινικά σημαντικές διαφορές στην ασφάλεια της ελτρομβοπάγης ανάμεσα σε ασθενείς ηλικίας τουλάχιστον 65 ετών και νεότερους ασθενείς. Η λοιπή αναφερόμενη κλινική εμπειρία δεν έχει εντοπίσει διαφορές στις ανταποκρίσεις ανάμεσα στους ηλικιωμένους και τους νεότερους ασθενείς, αλλά δεν μπορεί να αποκλειστεί η μεγαλύτερη ευαισθησία ορισμένων μεγαλύτερων ατόμων (βλ. παράγραφο 5.2).

Τα δεδομένα από τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με HCV ηλικίας άνω των 75 ετών, είναι περιορισμένα. Θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία

Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία, περιλαμβανομένων αυτών με ηπατική δυσλειτουργία, η ελτρομβοπάγη πρέπει να χορηγείται σε δόση 25 mg άπαξ (βλ. παράγραφο 5.2).

Ο αριθμός των αιμοπεταλίων του ασθενούς θα πρέπει να συνεχίσει να παρακολουθείται και να τηρούνται τα συνήθη κριτήρια για περαιτέρω τροποποίηση της δόσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ελτρομβοπάγη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω του ενός έτους με ITP, λόγω ανεπαρκών δεδομένων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε παιδιά και εφήβους (< 18 ετών) με χρόνια θρομβοκυτταροπενία που σχετίζεται με HCV, δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιαδήποτε προϊόντα, όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα (ή λοιπά διατροφικά προϊόντα που περιέχουν ασβέστιο) ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα (π.χ. σίδηρος, ασβέστιο, μαγνήσιο, αργίλιο, σελήνιο και ψευδάργυρος) (βλ. παραγράφους 4.5 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της δυνητικά θανατηφόρας μη αντιρροπούμενης ηπατικής νόσου και των θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, όπως ορίζεται από τα χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης $\leq 35\text{g/L}$ ή τη βαθμολογία σύμφωνα με το μοντέλο για την ηπατική νόσο τελικού σταδίου (MELD) ≥ 10 , κατά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη σε συνδυασμό με θεραπεία που βασίζεται στην ιντερφερόνη. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης διαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης $\leq 35\text{g/L}$) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να ξεκινά μόνο από ιατρούς με εμπειρία στη διαχείριση της προχωρημένης HCV και μόνο όταν οι κίνδυνοι εμφάνισης θρομβοπενίας ή προσωρινής διακοπής της αντιιικής θεραπείας απαιτούν παρέμβαση. Απαιτείται στενή παρακολούθηση αυτών των ασθενών, στην περίπτωση που η θεραπεία θεωρείται ότι ενδείκνυται κλινικά.

Συνδυασμός με αντιιικούς παράγοντες άμεσης δράσης

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί σε συνδυασμό με αντιιικούς παράγοντες άμεσης δράσης που έχουν εγκριθεί για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Κίνδυνος ηπατοτοξικότητας

Η χορήγηση ελτρομβοπάγης μπορεί να προκαλέσει μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σοβαρή ηπατοτοξικότητα, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT), η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και η χολερυθρίνη ορού θα πρέπει να μετρώνται πριν από την έναρξη ελτρομβοπάγης, ανά 2 εβδομάδες κατά τη φάση προσαρμογής της δόσης και μηνιαίως μετά από την καθιέρωση σταθερής δόσης. Η ελτρομβοπάγη αναστέλλει τα UGT1A1 και OATP1B1, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Αν τα επίπεδα της χολερυθρίνης είναι αυξημένα, πρέπει να πραγματοποιείται προσδιορισμός του κλάσματος. Μη φυσιολογικές τιμές ηπατικών ελέγχων ορού θα πρέπει να αξιολογούνται με επαναληπτικό έλεγχο μέσα σε 3 έως 5 ημέρες. Εάν επιβεβαιωθούν οι μη φυσιολογικές τιμές, οι ηπατικοί έλεγχοι ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται μέχρι να υποχωρήσουν, να σταθεροποιηθούν ή να επανέλθουν στα αρχικά επίπεδα οι μη φυσιολογικές τιμές. Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται εάν αυξηθούν τα επίπεδα ALT (≥ 3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο [$\times$ ULN]) σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία ή $\geq 3 \times$ την τιμή αναφοράς ή $> 5 \times$ ULN, όποιο είναι χαμηλότερο σε ασθενείς με αυξήσεις στα επίπεδα των τρανσαμινασών προ-θεραπείας) και είναι:

- επιδεινούμενα ή
- εμμένοντα για ≥ 4 εβδομάδες ή
- συνοδεύονται από αυξημένη άμεση χολερυθρίνη, ή
- συνοδεύονται από κλινικά συμπτώματα ηπατικής βλάβης ή ενδείξεις μη αντιρρόπησης της ηπατικής νόσου.

Απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ηπατοπάθεια. Σε ασθενείς με

ITP και SAA θα πρέπει να χρησιμοποιείται μια μικρότερη δόση έναρξης ελτρομβοπάγης. Απαιτείται στενή παρακολούθηση, όταν χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 4.2).

Μη αντιρρόπηση ηπατικής λειτουργίας (χρήση με ιντερφερόνη)

Μη αντιρρόπηση της ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C: Απαιτείται παρακολούθηση για τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤ 35 g/L) ή με βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη.

Οι ασθενείς με χρόνια HCV και ηπατική κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης μη αντιρρόπησης της ηπατικής λειτουργίας, όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε δύο ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, παρουσιάστηκε πιο συχνά μη αντιρρόπηση ηπατικής λειτουργίας (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κίρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος της ελτρομβοπάγης (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤ 35 g/L) ή με βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μη αντιρρόπησης ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος, σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Επίσης, τα οφέλη της θεραπείας όσον αφορά το ποσοστό επίτευξης διαρκούς ιολογικής ανταπόκρισης (SVR) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν μέτρια σε αυτούς τους ασθενείς (ειδικά για εκείνους με αρχική τιμή λευκωματίνης ≤ 35 g/L) συγκριτικά με την ομάδα συνολικά. Σε αυτούς τους ασθενείς, η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους.

Οι ασθενείς με τέτοια χαρακτηριστικά, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα μη αντιρρόπησης ηπατικής λειτουργίας. Για τα κριτήρια διακοπής, θα πρέπει να γίνεται αναφορά στην αντίστοιχη περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος της ιντερφερόνης. Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να διακόπτεται στην περίπτωση που η αντιική θεραπεία διακοπεί λόγω μη αντιρρόπησης ήπατος.

Θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV οι οποίοι έλαβαν θεραπεία που βασίζεται σε ιντερφερόνη (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που έλαβαν αγωγή με ελτρομβοπάγη και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, εμφάνισαν ΘΕΕ. Οι θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές που αναφέρθηκαν, συμπεριλάμβαναν φλεβικά και αρτηριακά επεισόδια. Τα ΘΕΕ στην πλειονότητα τους δεν ήταν σοβαρά και απέδραμαν έως το τέλος της μελέτης. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη έναντι < 1% για το εικονικό φάρμακο). Δεν παρατηρήθηκε ειδική χρονική σχέση μεταξύ της έναρξης της θεραπείας και της εμφάνισης των ΘΕΕ. Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης (≤ 35 g/L) ή βαθμολογία MELD ≥ 10 παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς. Σε αυτούς τους ασθενείς η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ΘΕΕ.

Ο κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει βρεθεί αυξημένος σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (CLD) που έλαβαν 75 mg ελτρομβοπάγης άπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση. Έξι από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με CLD που έλαβαν ελτρομβοπάγη, παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (όλα του συστήματος της πυλαίας φλέβας) και δύο από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια (ένα στο σύστημα της πυλαίας φλέβας και ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου). Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη, παρουσίασαν τη θρομβωτική επιπλοκή σε αριθμό αιμοπεταλίων > 200.000/ μ L και εντός 30 ημερών από την τελευταία δόση ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη δεν ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια στα πλαίσια προετοιμασίας για επεμβατικές διαδικασίες.

Στις κλινικές μελέτες της ελτρομβοπάγης στην ITP, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά επεισόδια σε χαμηλούς και φυσιολογικούς αριθμούς αιμοπεταλίων. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη χορήγηση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για θρομβοεμβολή, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτούς, κληρονομικοί παράγοντες (π.χ. ο Παράγοντας Leiden V) ή επίκτητοι παράγοντες κινδύνου (π.χ. ανεπάρκεια ΑΤΙΙΙ, αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο), προχωρημένη ηλικία, ασθενείς με παρατεταμένες περιόδους ακινητοποίησης, κακοήθειες, αντισυλληπτικά και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, χειρουργείο/τραυματισμός, παχυσαρκία και κάπνισμα. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη, εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβεί τα επιθυμητά επίπεδα (βλ. παράγραφο 4.2). Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο κινδύνου-οφέλους σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο ΘΕΕ οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Σε μία κλινική μελέτη στην ανθεκτική SAA, δεν διαπιστώθηκε κανένα περιστατικό ΘΕΕ, εντούτοις ο κίνδυνος τέτοιων περιστατικών δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών, λόγω του περιορισμένου αριθμού ασθενών που έχουν εκτεθεί. Καθώς η υψηλότερη εγκεκριμένη δόση ενδείκνυται για ασθενείς με SAA (150 mg/ημέρα) και λόγω της φύσης της αντίδρασης, μπορεί να αναμένεται ΘΕΕ σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh ≥ 5), εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον διαπιστωμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Εάν κριθεί κατάλληλη η χορήγηση θεραπείας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή όταν η ελτρομβοπάγη χορηγείται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Αιμορραγία μετά από διακοπή ελτρομβοπάγης

Θρομβοπενία είναι πιθανόν να επανεμφανιστεί σε ασθενείς με ITP κατά τη διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη. Μετά από διακοπή της ελτρομβοπάγης, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων επανέρχονται στα αρχικά επίπεδα μέσα σε 2 εβδομάδες στην πλειονότητα των ασθενών, γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Αυτός ο κίνδυνος αυξάνεται, εάν διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη παρουσία αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Εάν διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη, συνιστάται να ξεκινήσει εκ νέου η θεραπεία ITP σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία. Πρόσθετη ιατρική διαχείριση μπορεί να συμπεριλαμβάνει τη διακοπή της θεραπείας με αντιπηκτικά ή/και αντιαιμοπεταλιακά, την αναστροφή της αντιπηκτικότητας ή την αιμοπεταλιακή υποστήριξη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται εβδομαδιαίως επί 4 εβδομάδες μετά από τη διακοπή της ελτρομβοπάγης.

Σε κλινικές μελέτες του HCV, αναφέρθηκε υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα, συμπεριλαμβανομένων των σοβαρών και θανατηφόρων περιπτώσεων, μετά από διακοπή της πεγκιντερφερόνης, της ριμπαβιρίνης και της ελτρομβοπάγης. Μετά από τη διακοπή της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας του γαστρεντερικού σωλήνα.

Σχηματισμός ρετικουλίνης μυελού των οστών και κίνδυνος εμφάνισης ίνωσης του μυελού των οστών

Η ελτρομβοπάγη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ή εξέλιξης ινών ρετικουλίνης εντός του μυελού των οστών. Η σχετικότητα αυτού του ευρήματος, όπως με άλλους αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R), δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Πριν από την έναρξη ελτρομβοπάγης, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά το επίχρισμα περιφερικού αίματος, ώστε να τεκμηριωθεί το αρχικό επίπεδο κυτταρικών μορφολογικών ανωμαλιών. Μετά από την αναγνώριση σταθερής δόσης ελτρομβοπάγης, θα πρέπει να πραγματοποιείται μηνιαίως γενική εξέταση αίματος με μέτρηση του αριθμού λευκοκυττάρων κατά τύπο. Εάν παρατηρηθούν ανώριμα ή δυσπλαστικά κύτταρα, θα πρέπει να εξεταστούν τα επιχρίσματα περιφερικού αίματος για νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες (π.χ. δακρυοκύτταρα και εμπύρηνια ερυθροκύτταρα,

ανώριμα λευκοκύτταρα) ή κυτταροπενία(ες). Εάν ο ασθενής αναπτύξει νέες ή επιδεινούμενες μορφολογικές ανωμαλίες ή κυτταροπενία(ες), θα πρέπει να διακοπεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη και να ληφθεί βιοψία μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης χρώσης για ίνωση.

Εξέλιξη υφιατάμενου μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS)

Υπάρχει θεωρητική ανησυχία ότι οι αγωνιστές του TPO-R μπορούν να διεγείρουν την εξέλιξη υφιστάμενων αιματολογικών κακοηθειών, όπως το MDS. Οι αγωνιστές των υποδοχέων θρομβοποιητίνης (TPO-R) είναι αυξητικοί παράγοντες που οδηγούν σε θρομβοποιητική επέκταση προγονικών κυττάρων, διαφοροποίηση και παραγωγή αιμοπεταλίων. Ο υποδοχέας TPO-R εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων της μυελοειδούς σειράς.

Σε κλινικές μελέτες με ένα αγωνιστή TPO-R σε ασθενείς με MDS, παρατηρήθηκαν περιστατικά παροδικών αυξήσεων του αριθμού των βλαστικών κυττάρων και αναφέρθηκαν περιστατικά εξέλιξης της νόσου MDS σε οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML).

Η διάγνωση της ITP ή SAA σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιωθεί με τον αποκλεισμό άλλων κλινικών καταστάσεων, που εμφανίζονται με την θρομβοπενία, ιδιαίτερα θα πρέπει να αποκλειστεί η διάγνωση MDS. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αναρρόφησης μυελού των οστών και βιοψίας κατά την πορεία της πάθησης και της θεραπευτικής αγωγής, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, αυτών με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία της θρομβοπενίας που οφείλεται σε MDS. Η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός κλινικών μελετών για την θεραπεία της θρομβοπενίας λόγω MDS.

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες και εξέλιξη σε MDS/AML σε ασθενείς με SAA

Είναι γνωστό ότι κυτταρογενετικές ανωμαλίες εμφανίζονται σε ασθενείς με SAA. Δεν είναι γνωστό εάν η ελτρομβοπάγη αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης κυτταρογενετικών ανωμαλιών σε ασθενείς με SAA. Στην κλινική μελέτη φάσης II για ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη, με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενη ανά δύο εβδομάδες ως ένα μέγιστο 150 mg/ημέρα) (ELT112523), η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος για τη μελέτη έως την εμφάνιση κυτταρογενετικής ανωμαλίας ήταν 2,9 μήνες.

Στη φάσης II κλινική μελέτη με ελτρομβοπάγη στην ανθεκτική SAA σε δόση 150 mg/ημέρα [με εθνολογικές ή σχετιζόμενες με την ηλικία προσαρμογές όπως ενδείκνυται (ELT116826)], η συχνότητα εμφάνισης νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς είχαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς είχαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 3 της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και ένας ασθενής είχε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 6.

Σε κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη σε SAA, το 4% των ασθενών (5/133) διαγνώστηκαν με MDS. Ο διάμεσος χρόνος για την διάγνωση ήταν 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας με ελτρομβοπάγη.

Για τους ασθενείς με SAA που παρουσίασαν ανθεκτικότητα ή είχαν υποβληθεί στο παρελθόν σε εντατική ανοσοκατασταλτική θεραπεία, συνιστάται εξέταση του μυελού των οστών με αναρρόφηση για κυτταρογενετική πριν από την έναρξη ελτρομβοπάγης, μετά από 3 μήνες θεραπείας και μετά από 6 μήνες. Εάν ανιχνευθούν νέες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, πρέπει να αξιολογείται εάν η συνέχιση της ελτρομβοπάγης είναι κατάλληλη.

Οφθαλμικές μεταβολές

Καταρράκτης παρατηρήθηκε σε τοξικολογικές μελέτες με ελτρομβοπάγη σε τρωκτικά (βλ.

παράγραφο 5.3). Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV που έλαβαν θεραπεία με ιντερφερόνη (n=1.439), αναφέρθηκε εξέλιξη προϋπάρχοντος καταρράκτη(ών) κατά την έναρξη ή περιστατικά καταρράκτη στο 8% της ομάδας της ελτρομβοπάγης και στο 5% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου. Αιμορραγίες του αμφιβληστροειδούς, κυρίως Βαθμού 1 ή 2, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με HCV που έλαβαν ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και ελτρομβοπάγη (2% της ομάδας της ελτρομβοπάγης και 2% της ομάδας του εικονικού φαρμάκου). Εμφανίστηκαν αιμορραγίες στην επιφάνεια του αμφιβληστροειδούς (προαμφιβληστροειδικές), κάτω από τον αμφιβληστροειδή (υπαμφιβληστροειδικές) ή εντός του αμφιβληστροειδικού ιστού. Συνιστάται συνήθης οφθαλμολογική παρακολούθηση των ασθενών για καταρράκτη.

Παράταση διαστήματος QT/QTc

Μία μελέτη του διαστήματος QTc σε υγιείς εθελοντές στους οποίους χορηγήθηκε δόση ελτρομβοπάγης 150 mg την ημέρα, δεν έδειξε κλινικά σημαντική επίδραση στην καρδιακή επαναπόλωση. Παράταση του διαστήματος QTc έχει αναφερθεί σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ITP και σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV. Η κλινική σημασία αυτών των συμβάντων παράτασης του διαστήματος QTc παραμένει άγνωστη.

Απώλεια ανταπόκρισης σε ελτρομβοπάγη

Η απώλεια ανταπόκρισης ή αδυναμία διατήρησης αιμοπεταλιακής ανταπόκρισης με τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη εντός του συνιστώμενου δοσολογικού εύρους, θα πρέπει να εκκινήσει έρευνα για αιτιολογικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης ρετικουλίνης του μυελού των οστών.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Οι παραπάνω προειδοποιήσεις και προφυλάξεις για την ITP ισχύουν, επίσης, για τον παιδιατρικό πληθυσμό.

Παρέμβαση σε εργαστηριακές εξετάσεις

Η ελτρομβοπάγη είναι έντονα χρωματισμένη και για αυτό το λόγο, έχει τη δυνατότητα να παρεμβαίνει σε μερικές εργαστηριακές εξετάσεις. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ελτρομβοπάγη, έχουν αναφερθεί αποχρωματισμός του ορού και παρέμβαση στις εξετάσεις για ολική χολερυθρίνη και κρεατινίνη. Αν τα εργαστηριακά αποτελέσματα δεν συμφωνούν με τις κλινικές παρατηρήσεις, ο επανέλεγχος με τη χρήση διαφορετικής μεθόδου μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό της εγκυρότητας του αποτελέσματος.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις της ελτρομβοπάγης σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Αναστολείς της αναγωγής HMG CoA

Η χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg άπαξ ημερησίως για 5 ημέρες με εφάπαξ δόση 10 mg του υποστρώματος της OATP1B1 και της BCRP, ροσουβαστατίνη, σε 39 υγιή ενήλικα άτομα αύξησε τη C_{max} της ροσουβαστατίνης του πλάσματος κατά 103% (90% διάστημα εμπιστοσύνης CI: 82%, 126%) και AUC_{0-∞} κατά 55% (90% CI: 42%, 69%). Αλληλεπιδράσεις αναμένονται ακόμη με άλλους αναστολείς της αναγωγής HMG-CoA, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται η ατορβαστατίνη, η φλουβαστατίνη, η λοβαστατίνη, η πραβαστατίνη και η σιμβαστατίνη. Όταν συγχωρηγούνται με ελτρομβοπάγη, θα πρέπει να εξετάζεται μειωμένη δόση στατινών και θα πρέπει να πραγματοποιείται

προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες των στατινών (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστρώματα των OATP1B1 και BCRP

Η ταυτόχρονη χορήγηση ελτρομβοπάγης και υποστρωμάτων των OATP1B1 (π.χ. μεθοτρεξάτη) και BCRP (π.χ. τοποτεκάνη και μεθοτρεξάτη), θα πρέπει να πραγματοποιείται με προσοχή (βλ. παράγραφο 5.2).

Υποστρώματα του κυτοχρώματος P450

Σε μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα, η ελτρομβοπάγη (έως 100 μ M) δεν έδειξε *in vitro* αναστολή των ενζύμων του CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 και 4A9/11, ενώ ήταν αναστολέας του CYP2C8 και του CYP2C9, όπως μετρήθηκε με τη χρήση πακλιταξέλης και δικλοφενάκης ως υλικό ιχνηθέτησης. Η χορήγηση ελτρομβοπάγης 75 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες σε 24 υγιείς άρρενες, δεν ανέστειλε ούτε επήγαγε το μεταβολισμό των υλικών ιχνηθέτησης για 1A2 (καφεΐνη), 2C19 (ομεπραζόλη), 2C9 (φλουοριπροφένη) ή 3A4 (μιδαζολάμη) σε ανθρώπους. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις, όταν συγχωρηγούνται ελτρομβοπάγη και υποστρώματα του CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, όταν η ελτρομβοπάγη συγχωρηγείται είτε με τελαπρεβίρη, ή με μποσεπρεβίρη. Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 200 mg με 750 mg τελαπρεβίρης κάθε 8 ώρες, δεν μετέβαλε την έκθεση της τελαπρεβίρης στο πλάσμα.

Η συγχωρήγηση μιας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 200 mg με μποσεπρεβίρη 800 mg κάθε 8 ώρες, δεν μετέβαλε την AUC_(0-τ) της μποσεπρεβίρης στο πλάσμα, αλλά αύξησε τη C_{max} κατά 20% και μείωσε τη C_{min} κατά 32%. Η κλινική σημασία της μείωσης της C_{min} δεν έχει τεκμηριωθεί. Συνιστάται αυξημένη κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση για την καταστολή του HCV.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στην ελτρομβοπάγη

Κυκλοσπορίνη

Παρατηρήθηκε μείωση στην έκθεση στην ελτρομβοπάγη με τη συγχωρήγηση 200 mg και 600 mg κυκλοσπορίνης (έναν αναστολέα του BCRP). Η συγχωρήγηση 200 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την C_{max} και την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης κατά 25% και 18% αντίστοιχα. Η συγχωρήγηση 600 mg κυκλοσπορίνης μείωσε την C_{max} και την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης κατά 39% και 24%, αντίστοιχα. Επιτρέπεται η προσαρμογή της δόσης της ελτρομβοπάγης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό των αιμοπεταλίων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2). Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαία για 2 έως 3 εβδομάδες, όταν η ελτρομβοπάγη συγχωρηγείται με κυκλοσπορίνη. Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορεί να χρειαστεί να αυξηθεί με βάση αυτούς του αριθμούς αιμοπεταλίων.

Πολυσθενή κατιόντα (χηλίωση)

Η ελτρομβοπάγη δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως το σίδηρο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και τον ψευδάργυρο. Η χορήγηση εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 75 mg με αντιόξινο που περιέχει ένα πολυσθενές κατιόν (1.524 mg υδροξειδίου του αργιλίου και 1.425 mg ανθρακικού μαγνησίου) μείωσε την AUC_{0-∞} της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 70% (90% CI: 64%, 76%) και τη C_{max} κατά 70% (90% CI: 62%, 76%). Η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον δύο ώρες πριν ή τέσσερις ώρες μετά από οποιοδήποτε τέτοιο προϊόν, όπως αντιόξινα, γαλακτοκομικά προϊόντα ή συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, προς αποφυγή σημαντικής μείωσης της απορρόφησης της ελτρομβοπάγης λόγω χηλίωσης (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη

Η συγχορήγηση ελτρομβοπάγης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη μπορεί να προκαλέσει μείωση της συγκεντρώσεως της ελτρομβοπάγης. Μία μελέτη σε 40 υγιείς εθελοντές έδειξε ότι η συγχορήγηση μίας εφάπαξ δόσης ελτρομβοπάγης 100 mg με επαναλαμβανόμενη δόση λοπιναβίρης/ριτοναβίρης 400/100 mg δύο φορές την ημέρα, είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της $AUC_{0-\infty}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 17% (90% CI: 6,6%, 26,6%). Επομένως, χρειάζεται προσοχή όταν πραγματοποιείται συγχορήγηση της ελτρομβοπάγης με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθείται στενά, ώστε να εξασφαλιστεί ο κατάλληλος ιατρικός χειρισμός της δόσης της ελτρομβοπάγης, όταν αρχίζει ή όταν διακόπτεται η θεραπεία με λοπιναβίρη/ριτοναβίρη.

Αναστολείς και επαγωγείς των CYP1A2 και CYP2C8

Η ελτρομβοπάγη μεταβολίζεται μέσω διαφόρων οδών, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 και UGT1A3 (βλ. παράγραφο 5.2). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν ένα μεμονωμένο ένζυμο, είναι απίθανο να επηρεάσουν τις συγκεντρώσεις της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα, ενώ τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν ή επάγουν πολλαπλά ένζυμα, έχουν τη δυνατότητα να αυξήσουν (π.χ. φλουβοξαμίνη) ή να μειώσουν (π.χ. ριφαμπικίνη) τις συγκεντρώσεις της ελτρομβοπάγης.

Αναστολείς πρωτεάσης HCV

Αποτελέσματα από μία φαρμακοκινητική (PK) μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης, δείχνουν ότι η συγχορήγηση επαναλαμβανόμενων δόσεων μοσεπρεβίρης 800 mg κάθε 8 ώρες ή τελαπρεβίρης 750 mg κάθε 8 ώρες με εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγης 200 mg, δεν προκάλεσε μεταβολή της έκθεσης στην ελτρομβοπάγη στο πλάσμα σε κλινικά σημαντικό βαθμό.

Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP

Στα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ITP σε συνδυασμό με ελτρομβοπάγη σε κλινικές μελέτες, συμπεριλαμβάνονταν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη ή/και αζαθειοπρίνη, ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIG) και αντί-D ανοσοσφαιρίνη. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά το συνδυασμό ελτρομβοπάγης με λοιπά φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP, ώστε να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός συνιστώμενου εύρους (βλ. παράγραφο 4.2).

Αλληλεπίδραση με τροφή

Η χορήγηση της ελτρομβοπάγης σε μορφή δισκίου ή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (π.χ. ένα γεύμα που περιλαμβάνει γαλακτοκομικά προϊόντα), μείωσε σημαντικά την $AUC_{0-\infty}$ και τη C_{max} της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα. Αντίθετα, η χορήγηση της ελτρομβοπάγης 2 ώρες πριν ή 4 ώρες μετά από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο ή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο [< 50 mg ασβεστίου], δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση στην ελτρομβοπάγη του πλάσματος σε κλινικά σημαντικό βαθμό (βλ. παράγραφο 4.2).

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 50 mg ελτρομβοπάγης σε μορφή δισκίου με σταθερό υψηλής περιεκτικότητας σε θερμίδες και λιπαρά πρόγευμα το οποίο περιείχε γαλακτοκομικά προϊόντα, μείωσε τη μέση $AUC_{0-\infty}$ κατά 59% και τη μέση C_{max} κατά 65%.

Η χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 25 mg ελτρομβοπάγης σε μορφή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα με ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο, μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά και μέτριας περιεκτικότητας σε θερμίδες, μείωσε την μέση $AUC_{0-\infty}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα κατά 75% και τη μέση C_{max} κατά 79%. Αυτή η μείωση της έκθεσης εξασθένισε όταν μια εφάπαξ δόση ελτρομβοπάγης σε μορφή κόπωσης για πόσιμο εναιώρημα 25 mg χορηγήθηκε 2 ώρες πριν από ένα γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (η μέση $AUC_{0-\infty}$ μειώθηκε κατά 20% και η μέση C_{max} κατά 14%).

Τροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο (< 50 mg ασβεστίου), περιλαμβανομένων των φρούτων,

του άπαχου ζαμπόν, του βοδινού κρέατος και των μη ενισχυμένων χυμών φρούτων (χωρίς προσθήκη ασβεστίου μαγνησίου ή σιδήρου), μη ενισχυμένου γάλακτος σόγιας και μη ενισχυμένων δημητριακών, δεν επηρέασαν σημαντικά την έκθεση του πλάσματος στην ελτρομβοπάγη, ανεξάρτητα από το περιεχόμενο σε θερμίδες και λιπαρά (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3). Ο δυνητικός κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Το Eltrombopag/Teva δεν συστήνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας / Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Το Eltrombopag/Teva δεν συνιστάται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η ελτρομβοπάγη/μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η ελτρομβοπάγη αποβάλλεται πιθανόν στο γάλα (βλ. παράγραφο 5.3), επομένως δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για το παιδί που θηλάζει. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα συνεχιστεί/αποφευχθεί η θεραπεία με ελτρομβοπάγη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η γονιμότητα δεν επηρεάστηκε σε αρσενικούς ή θηλυκούς αρουραίους σε εκθέσεις συγκρίσιμες με αυτές στους ανθρώπους. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος για τους ανθρώπους (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ελτρομβοπάγη έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς και το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών της ελτρομβοπάγης, περιλαμβανομένης της ζάλης και της έλλειψης εγρήγορσης πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όταν εξετάζεται η ικανότητα του ασθενούς να εκτελέσει εργασίες που απαιτούν κρίση και κινητικές ή γνωστικές δεξιότητες.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Αυτοάνοση θρομβοπενία σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε ενήλικες ασθενείς (N=763) με τη χρήση του συνόλου των διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών TRA100773A και B, TRA102537 (RAISE) και TRA113765, στις οποίες 403 ασθενείς εκτέθηκαν σε ελτρομβοπάγη και 179 σε εικονικό φάρμακο, επιπλέον των δεδομένων από τις ολοκληρωμένες ανοικτής επισήμανσης μελέτες (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) και TRA112940 (βλ. παράγραφο 5.1). Οι ασθενείς έλαβαν το υπό μελέτη φάρμακο για έως 8 έτη (στην EXTEND). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών, περιλάμβαναν ναυτία, διάρροια, αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης και οσφυαλγία.

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με ITP για την οποία είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, επιδείχθηκε σε δύο μελέτες (N=171) (βλ. παράγραφο 5.1). Η PETIT2 (TRA115450) ήταν μια διπλά τυφλή, ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη με δύο μέρη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29) για έως 13 εβδομάδες κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης. Η PETIT (TRA108062) ήταν μια μελέτη τριών μερών, κλιμακωτών κοορτών, ανοικτής επισήμανσης και διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1 και έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=44) ή εικονικό φάρμακο (n=21), για έως 7 εβδομάδες. Το προφίλ των ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε σε ενήλικες με μερικές επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επισημαίνονται με ♦ στον πίνακα παρακάτω. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στους παιδιατρικούς ασθενείς με ITP ηλικίας 1 έτους και άνω ($\geq 3\%$ και μεγαλύτερη από του εικονικού φαρμάκου), ήταν λοιμώξεις της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, βήχας, πυρεξία κοιλιακό άλγος, στοματοφαρυγγικό άλγος, οδονταλγία και ρινόρροια.

Θρομβοπενία με λοίμωξη από HCV σε ενήλικες ασθενείς

Οι ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 έλαβαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη) και ENABLE 2 (TPL108390 n=805) ήταν τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ελτρομβοπάγης σε θρομβοπενικούς ασθενείς με λοίμωξη από HCV, οι οποίοι κατά τα άλλα ήταν κατάλληλοι για την έναρξη αντιιικής θεραπείας. Στις μελέτες HCV ο πληθυσμός ασφάλειας αποτελείται από όλους τους τυχαιοποιημένους ασθενείς που έλαβαν διπλά τυφλό φαρμακευτικό προϊόν μελέτης κατά τη διάρκεια του Μέρους 2 της ENABLE 1 (θεραπεία με ελτρομβοπάγη n=450, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=232) και ENABLE 2 (θεραπεία με ελτρομβοπάγη n=506, θεραπεία με εικονικό φάρμακο n=252). Οι ασθενείς αναλύονται σύμφωνα με τη θεραπεία που λαμβάνεται (συνολικός διπλά τυφλός πληθυσμός ασφάλειας, ελτρομβοπάγη n=955 και εικονικό φάρμακο n=484). Οι πιο σημαντικές σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που διαπιστώθηκαν ήταν ηπατοτοξικότητα και θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιλάμβαναν: κεφαλαλγία, αναιμία, μειωμένη όρεξη, βήχα, ναυτία, διάρροια, υπερχολερυθριναιμία, αλωπεκία, κνησμό, μυαλγία, πυρεξία, κόπωση, γριπώδη σύνδρομη, ρίγη και οίδημα.

Σοβαρή απλαστική αναιμία σε ενήλικες ασθενείς

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης στη σοβαρή απλαστική αναιμία εκτιμήθηκε σε μία ανοικτής επισήμανσης μελέτη ενός σκέλους (N=43) στην οποία 11 ασθενείς (26%), έλαβαν θεραπεία > 6 μήνες και 7 ασθενείς (16%) έλαβαν θεραπεία για > 1 έτος (βλ. παράγραφο 5.1). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν τουλάχιστον στο 10% των ασθενών περιλάμβαναν: κεφαλαλγία, ζάλη, βήχα, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια, ναυτία, διάρροια, κοιλιακό άλγος, αυξημένες τρανσαμινάσες, αρθραλγία, πόνο στα άκρα, μυϊκούς σπασμούς, κόπωση, και πυρεξία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στις μελέτες της ITP σε ενήλικες (N=763), στις παιδιατρικές μελέτες ITP (N=171), στις μελέτες του HCV (N=1.520), στις μελέτες SAA (N=43) και τις αναφορές μετά από την κυκλοφορία, παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και συχνότητα κατά MedDRA. Σε κάθε κατηγορία/οργανικό σύστημα, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά συχνότητα, με πρώτες τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η αντίστοιχη κατηγορία συχνότητας για κάθε ανεπιθύμητη αντίδραση φαρμάκου βασίζεται στην ακόλουθη σύμβαση (CIOMS III): πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), μη γνωστής συχνότητας (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πληθυσμός μελέτης ITP

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Πολύ συχνές	Ρινοφαρυγγίτιδα*, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού*
	Συχνές	Φαρυγγίτιδα, γρίπη, στοματικός έρπης, πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, αμυγδαλίτιδα, λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος, ουλίτιδα
	Όχι συχνές	Δερματική λοίμωξη
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Καρκίνος ορθοσιγμοειδούς
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Αναιμία, ηωσινοφιλία, λευκοκυττάρωση, θρομβοπενία, μειωμένη αιμοσφαιρίνη, μειωμένος αριθμός λευκοκυττάρων
	Όχι συχνές	Ανισοκυττάρωση αιμολυτική αναιμία, μυελοκυττάρωση, αυξημένος αριθμός ραβδοπύρηνων, παρουσία μυελοκυττάρων, αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη αιμοσφαιρίνη
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υποκαλιαιμία, μειωμένη όρεξη, αυξημένο ουρικό οξύ αίματος
	Όχι συχνές	Ανορεξία, ουρική αρθρίτιδα, υπασβεστιαμία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Διαταραχή ύπνου, κατάθλιψη
	Όχι συχνές	Απάθεια, μεταβολή διάθεσης, δακρύρροια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Παραίσθησία, υπαίσθησία, υπνηλία, ημικρανία
	Όχι συχνές	Τρόμος, διαταραχή ισορροπίας, δυσαισθησία, ημιπάρεση, ημικρανία με αύρα, περιφερική νευροπάθεια, περιφερική αισθητική, νευροπάθεια, διαταραχή λόγου, τοξική νευροπάθεια, αγγειακή κεφαλαλγία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, θامπή όραση, πόνος του οφθαλμού, οπτική οξύτητα μειωμένη
	Όχι συχνές	Θολρότητες του φακού, αστιγματισμός, καταρράκτης φλοιώδης, δακρύρροια αυξημένη, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, μελαγχρωστική επιθηλιοπάθεια του αμφιβληστροειδούς, δυσλειτουργία της όρασης, μετρήσεις οπτικής οξύτητας μη φυσιολογικές, βλεφαρίτιδα, ξηρή κερατοεπιπεφυκίτιδα.
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ωταλγία, ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Ταχυκαρδία, οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου, καρδιαγγειακή διαταραχή, κύανωση, φλεβοκομβική ταχυκαρδία, διάστημα QT ηλεκτροκαρδιογραφήματος παρατεταμένο
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Έν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αιμάτωμα, εξάψεις
	Όχι συχνές	Εμβολή, θρομβοφλεβίτιδα επιπολής, έξαψη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας*
	Συχνές	Στοματοφαρυγγικό άλγος*, ρινόρροια*
	Όχι συχνές	Πνευμονική εμβολή, πνευμονικό έμφρακτο, ρινική δυσανεξία, στοματοφαρυγγικές φλύκταινες, διαταραχή παραρρινίου κόλπου, σύνδρομο άπνοιας ύπνου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια
	Συχνές	Εξέλκωση του στόματος, οδονταλγία*, έμετος, κοιλιακό

		άλγος *, αιμορραγία του στόματος, μετεωρισμός * Πολύ συχνή στην παιδιατρική ITP
	Όχι συχνές	Ξηροστομία, γλωσσοδυνία, κοιλιακή ευαισθησία, κόπρανα αποχρωματισμένα, τροφική δηλητηρίαση, συχνές κενώσεις, αιματέμεση, στοματική δυσφορία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης †
	Συχνές	Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση †, υπερχολερυθριναιμία, μη φυσιολογική ηπατική λειτουργία
	Όχι συχνές	Χολόσταση, ηπατική βλάβη, ηπατίτιδα, φαρμακογενής ηπατική βλάβη
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, πετέχειες
	Όχι συχνές	Κνίδωση, δερμάτωση, κρύος ιδρώτας, ερύθημα, μελάνωση, διαταραχή της μελάγχρωσης, δυσχρωματισμός δέρματος, αποβολή ιδρώτα
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Οσφυαλγία
	Συχνές	Μυαλγία, μυϊκός σπασμός, μυοσκελετικός πόνος, οστικός πόνος
	Όχι συχνές	Μυϊκή αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Πρωτεϊνουρία, αυξημένη κρεατινίνη αίματος, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με νεφρική ανεπάρκεια ‡
	Όχι συχνές	Νεφρική ανεπάρκεια, πυουρία, νεφρίτιδα του λύκου, νυκτουρία, αυξημένη ουρία αίματος, αυξημένος λόγος πρωτεΐνης ούρων/κρεατινίνης
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Συχνές	Μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Πυρεξία*, θωρακικός πόνος, εξασθένιση * Πολύ συχνή στην παιδιατρική ITP
	Όχι συχνές	Αίσθηση θερμότητας, αιμορραγία στη θέση παρακέντησης, αίσθηση εκνευρισμού, φλεγμονή τραύματος, αίσθημα κακουχίας, αίσθηση ξένου σώματος
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος
	Όχι συχνές	Αυξημένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένη ολική πρωτεΐνη, μειωμένη λευκωματίνη αίματος, αυξημένο pH ούρων
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Όχι συχνές	Εγκαυμα από ηλιακή ακτινοβολία

♦ Επιπλέον ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες παρατηρήθηκαν σε παιδιατρικές μελέτες (ηλικίες 1 έως 17 ετών).

† Ενδέχεται να συμβεί ταυτόχρονη αύξηση της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης, αλλά με χαμηλότερη συχνότητα.

‡ Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους οξεία νεφρική βλάβη και νεφρική ανεπάρκεια

Πληθυσμός μελέτης HCV (σε συνδυασμό με αντιική θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές	Ουρολοίμωξη, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα, ρινοφαρυγγίτιδα, γρίπη, επιχείλιος έρπης

	Όχι συχνές	Γαστρεντερίτιδα, φαρυγγίτιδα
Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)	Όχι συχνές	Ηπατικό νεόπλασμα κακώθης
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Πολύ συχνές	Αναιμία
	Συχνές	Λεμφοπενία
	Όχι συχνές	Αιμολυτική αναιμία
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Πολύ συχνές	Μειωμένη όρεξη
	Συχνές	Υπεργλυκαιμία, μη φυσιολογική απώλεια βάρους
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
	Όχι συχνές	Συγχυτική κατάσταση, διέγερση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία
	Συχνές	Ζάλη, διαταραχή της προσοχής, δυσγευσία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, λήθαργος, επηρεασμένη μνήμη, παραισθησία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Καταρράκτης, εξιδρώματα του αμφιβληστροειδούς, ξηροφθαλμία, οφθαλμικός ίκτερος, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Συχνές	Αίσθημα παλμών
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας
	Συχνές	Δύσπνοια, στοματοφαρυγγικό άλγος, δύσπνοια μετά κόπωσης, παραγωγικός βήχας
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια
	Συχνές	Έμετος, ασκίτης, κοιλιακό άλγος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσπεψία, ξηροστομία, δυσκοιλιότητα, διάταση της κοιλίας, οδονταλγία, στοματίτιδα, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, αιμορροΐδες, κοιλιακή δυσφορία, κίρσοι του οισοφάγου
	Όχι συχνές	Αιμορραγία κίρσων του οισοφάγου, γαστρίτιδα, αφθώδης στοματίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Υπερχοληρυθριναιμία, ίκτερος, φαρμακογενής ηπατική βλάβη
	Όχι συχνές	Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ηπατική ανεπάρκεια
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Πολύ συχνές	Κνησμός
	Συχνές	Εξάνθημα, ξηροδερμία, έκζεμα, εξάνθημα κνησμώνδες, ερύθημα, υπεριδρωσία, κνησμός γενικευμένος, αλωπεκία
	Όχι συχνές	Βλάβη δέρματος, δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος, νυκτερινές εφιδρώσεις
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Πολύ συχνές	Μυαλγία
	Συχνές	Αρθραλγία, μυϊκοί σπασμοί, οσφυαλγία, άλγος στα άκρα, μυοσκελετικό άλγος, οστικός πόνος
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Όχι συχνές	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια με οξεία νεφρική ανεπάρκεια [†] , δυσουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού	Πολύ συχνές	Πυρεξία, κόπωση, γριππώδης συνδρομή, εξασθένιση, ρίγη,

χορήγησης	Συχνές	Ευερεθιστότητα, άλγος, αίσθημα κακουχίας, αντίδραση της θέσης ένεσης, μη καρδιακό θωρακικό άλγος, οίδημα, περιφερικό οίδημα
	Όχι συχνές	Κνησμός της θέσης ένεσης, εξάνθημα στη θέση ένεσης, θωρακική δυσφορία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη, σωματικό βάρος μειωμένο, αριθμός λευκοκυττάρων μειωμένος, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμός ουδετερόφιλων μειωμένος, διεθνής ομαλοποιημένη σχέση αυξημένη, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, γλυκόζη αίματος αυξημένη, λευκωματίνη αίματος μειωμένη
	Όχι συχνές	Ηλεκτροκαρδιογράφημα, διάστημα QT παρατεταμένο

† Ομαδοποιημένος όρος με προτιμώμενους όρους ολιγουρία, νεφρική ανεπάρκεια και νεφρική δυσλειτουργία

Πληθυσμός Μελέτης SAA

Κατηγορία/οργανικό σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Ουδετεροπενία, έμφρακτο του σπληνός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές	Υπερφόρτωση σιδήρου, μειωμένη όρεξη, υπογλυκαιμία, αυξημένη όρεξη
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος, κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη
	Συχνές	Συγκοπή
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Ξηροφθαλμία, καταρράκτης, οφθαλμικός ίκτερος, όραση θαμπή, οπτική δυσλειτουργία, εξιδρώματα του υαλοειδούς σώματος
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Πολύ συχνές	Βήχας, στοματοφαρυγγικό άλγος, ρινόρροια
	Συχνές	Επίσταξη
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Πολύ συχνές	Διάρροια, ναυτία, αιμορραγία των ούλων, κοιλιακό άλγος
	Συχνές	Φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου, στοματικό άλγος, έμετος, κοιλιακή δυσφορία, δυσκοιλιότητα, κοιλιακή διάταση, δυσφαγία, κόπρανα αποχρωματισμένα, διογκωμένη γλώσσα, διαταραχή της κινητικότητας του γαστρεντερικού σωλήνα, μετεωρισμός
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Πολύ συχνές	Τρανσαμινάσες αυξημένες
	Συχνές	Χολερυθρίνη αίματος αυξημένη (υπερχολερυθριναιμία), ίκτερος
	Μη γνωστής συχνότητας	Φαρμακογενής ηπατική βλάβη* * Περιστατικά φαρμακογενούς ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με ITP και HCV
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Πετέχειες, εξάνθημα, κνησμός, κνίδωση, δερματικές βλάβες, εξάνθημα κηλιδώδες
	Μη γνωστής συχνότητας	Δυσχρωματισμός δέρματος, υπέρχρωση δέρματος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του	Πολύ συχνές	Αρθραλγία, πόνος των άκρων, μυϊκοί σπασμοί
	Συχνές	Οσφυαλγία, μυαλγία, οστικός πόνος

συνδετικού ιστού		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Συχνές	Χρωματουρία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πολύ συχνές	Κόπωση, πυρεξία, ρίγη
	Συχνές	Εξασθένηση, περιφερικό οίδημα, κακουχία
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Κρεατινοφωσφοκινάση αίματος αυξημένη

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά επεισόδια (ΘΕΕ)

Σε 3 ελεγχόμενες και 2 μη ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές μεταξύ ενηλίκων ασθενών με ΙΤΡ που έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=446), 17 ασθενείς εμφάνισαν συνολικά 19 θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία περιλάμβαναν (με φθίνουσα σειρά εμφάνισης) εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση (n=6), πνευμονική εμβολή (n=6), οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (n=2), εγκεφαλικό έμφρακτο (n=2), εμβολή (n=1) (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε μία ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (n=288, πληθυσμός ασφάλειας), μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας ως προετοιμασία για χειρουργική επέμβαση, 6 από τους 143 (4%) ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια που έλαβαν ελτρομβοπάγη, παρουσίασαν 7 θρομβοεμβολικά επεισόδια του συστήματος της πυλαίας φλέβας και 2 από τους 145 (1%) ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου παρουσίασαν 3 θρομβοεμβολικά επεισόδια. Πέντε από τους 6 ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη, παρουσίασαν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια σε αριθμό αιμοπεταλίων > 200.000/μL.

Δεν αναγνωρίστηκαν ιδιαίτεροι παράγοντες κινδύνου στους ασθενείς που παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, με εξαίρεση τον αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 200.000/\mu\text{L}$ (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε ελεγχόμενες μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV (n=1.439), 38 από τους 955 ασθενείς (4%) που αντιμετωπίστηκαν με ελτρομβοπάγη και 6 από τους 484 ασθενείς (1%) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, εμφάνισαν ΘΕΕ. Το πιο συχνό ΘΕΕ και στις δύο ομάδες θεραπείας ήταν θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (2% στους ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη έναντι < 1% για το εικονικό φάρμακο) (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ($\leq 35 \text{ g/L}$) ή βαθμολογία MELD ≥ 10 , παρουσίασαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ από εκείνους με υψηλότερα επίπεδα λευκωματίνης. Οι ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών διέτρεχαν 2 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΘΕΕ σε σχέση με τους νεότερους ασθενείς.

Μη αντιρρόπηση ηπατικής λειτουργίας (χρήση με ιντερφερόνη)

Οι ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV και κίρρωση μπορεί να διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης μη αντιρρόπησης ηπατικής λειτουργίας, όταν λαμβάνουν θεραπεία με ιντερφερόνη-α. Σε 2 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε ασθενείς με θρομβοπενία και HCV, αναφέρθηκε πιο συχνά μη αντιρρόπηση ηπατικής λειτουργίας (ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) στο σκέλος της ελτρομβοπάγης (11%) σε σχέση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (6%). Σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης ($\leq 35 \text{ g/L}$) ή βαθμολογία MELD ≥ 10 κατά την έναρξη, παρατηρήθηκε 3 φορές μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μη αντιρρόπησης ηπατικής λειτουργίας, καθώς και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης θανατηφόρου ανεπιθύμητου συμβάντος, σε σύγκριση με τα άτομα με λιγότερο προχωρημένη ηπατοπάθεια. Σε αυτούς τους ασθενείς η ελτρομβοπάγη θα πρέπει να χορηγείται μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση των αναμενόμενων οφελών σε σύγκριση με τους κινδύνους. Οι ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα μη αντιρρόπησης ηπατικής λειτουργίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ηπατοτοξικότητα

Στις ελεγχόμενες κλινικές μελέτες σε χρόνια ITP με ελτρομβοπάγη, παρατηρήθηκαν αυξήσεις των ALT, AST και χολερυθρίνης στον ορό (βλ. παράγραφο 4.4).

Τα ευρήματα αυτά ήταν τις περισσότερες φορές ήπια (Βαθμού 1-2), αναστρέψιμα και δεν συνοδεύονταν από κλινικά σημαντικά συμπτώματα, που θα ήταν ενδεικτικά μειωμένης ηπατικής λειτουργίας. Στις 3 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με χρόνια ITP, 1 ασθενής στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1 ασθενής στην ομάδα της ελτρομβοπάγης παρουσίασαν ανωμαλία δοκιμασίας λειτουργικότητας ήπατος Βαθμού 4. Σε δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 1 έως 17 ετών) με χρόνια ITP, αναφέρθηκε ALT $\geq 3 \times$ ULN σε 4,7% και 0% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου αντίστοιχα.

Σε 2 ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με HCV, αναφέρθηκε ALT ή AST $\geq 3 \times$ ULN, στο 34% και 38% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Οι περισσότεροι ασθενείς που λαμβάνουν ελτρομβοπάγη σε συνδυασμό με θεραπεία με πεγκιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη, θα εμφανίσουν έμμεση υπερχολερυθριναιμία. Συνολικά, ολική χολερυθρίνη $\geq 1,5 \times$ ULN αναφέρθηκε στο 76% και 50% των ομάδων της ελτρομβοπάγης και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα.

Σε μία μελέτη μονοθεραπείας ενός σκέλους, φάσης II στην SAA, ταυτόχρονη ALT ή AST $> 3 \times$ ULN με συνολική (έμμεση) χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN, αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Συνολική χολερυθρίνη $> 1,5 \times$ ULN παρατηρήθηκε στο 14% των ασθενών.

Θρομβοπενία μετά από διακοπή θεραπείας

Στις 3 ελεγχόμενες κλινικές μελέτες ITP, παρατηρήθηκαν παροδικές μειώσεις των αριθμών των αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα των αρχικών μετά από τη διακοπή της θεραπείας σε 8% και 8% των ομάδων με ελτρομβοπάγη και εικονικό φάρμακο αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών

Σε ολόκληρο το πρόγραμμα, κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ένδειξη κλινικά σχετικών μη φυσιολογικών τιμών μυελού των οστών ή κλινικά ευρήματα που θα έδειχναν δυσλειτουργία του μυελού των οστών. Σε ένα μικρό αριθμό ασθενών με ITP, η θεραπεία με ελτρομβοπάγη διακόπηκε λόγω ρετικουλίνης μυελού των οστών (βλ. παράγραφο 4.4).

Κυτταρογενετικές ανωμαλίες

Στην κλινική μελέτη φάσης II στην ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη με δόση έναρξης 50 mg/ημέρα (κλιμακούμενη ανά 2 εβδομάδες έως μία μέγιστη δόση 150 mg/ημέρα) (ELT112523), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 17,1% των ενηλίκων ασθενών [7/41 (όπου 4 από αυτούς εμφάνισαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Ο διάμεσος χρόνος στη μελέτη έως την εμφάνιση κυτταρογενετικής ανωμαλίας ήταν 2,9 μήνες.

Στην κλινική μελέτη φάσης II στην ανθεκτική SAA με ελτρομβοπάγη με δόση 150 mg/ημέρα (με εθνολογικές και σχετιζόμενες με την ηλικία τροποποιήσεις όπως ενδείκνυται) (ELT116826), η επίπτωση νέων κυτταρογενετικών ανωμαλιών παρατηρήθηκε στο 22,6% των ενηλίκων ασθενών [7/31 (όπου 3 από αυτούς εμφάνισαν αλλαγές στο χρωμόσωμα 7)]. Και οι 7 ασθενείς είχαν φυσιολογική κυτταρογενετική κατά την έναρξη. Έξι ασθενείς εμφάνισαν κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 3 της θεραπείας με ελτρομβοπάγη και ένας ασθενής εμφάνισε κυτταρογενετική ανωμαλία κατά τον Μήνα 6.

Αιματολογικές κακοήθειες

Στη μονού σκέλους, ανοικτής επισημάνσης μελέτη σε SAA, τρεις ασθενείς (7%) διαγνώστηκαν με MDS μετά τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη, στις δύο υπό εξέλιξη μελέτες (ELT116826 και ELT116643), 1/28 (4%) και 1/62 (2%), ασθενείς έχουν διαγνωστεί με MDS ή AML σε κάθε μελέτη.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, οι αριθμοί των αιμοπεταλίων μπορεί να αυξηθούν υπερβολικά και να οδηγήσουν σε θρομβωτικές/θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, θα πρέπει να εξεταστεί η από του στόματος χορήγηση ενός σκευάσματος που περιέχει κατιόντα μετάλλων, όπως σκευάσματα με ασβέστιο, αργίλιο ή μαγνήσιο για δέσμευση της ελτρομβοπάγης και, επομένως, περιορισμό της απορρόφησης. Οι αριθμοί των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη θα πρέπει να ξεκινά εκ νέου σύμφωνα με τις συστάσεις για τη δοσολογία και τη χορήγηση (βλ. παράγραφο 4.2).

Στις κλινικές μελέτες υπήρχε μία αναφορά υπερδοσολογίας στην οποία ο ασθενής κατάπιε 5.000 mg ελτρομβοπάγης. Στις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν, συμπεριλαμβανόταν το ήπιο εξάνθημα, η παροδική βραδυκαρδία, η αύξηση της ALT και της AST και η κόπωση. Ηπατικά ένζυμα που μετρήθηκαν ανάμεσα στις Ημέρες 2 και 18 μετά από την κατάποση, έφθασαν σε μέγιστη τιμή ίση με 1,6 φορές το ULN στην AST, 3,9 φορές το ULN στην ALT και 2,4 φορές το ULN στην ολική χολερυθρίνη. Οι αριθμοί αιμοπεταλίων ήταν 672.000/μL την Ημέρα 18 μετά από την κατάποση και ο μέγιστος αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 929.000/μL. Όλα τα επεισόδια απέδραμαν χωρίς επακόλουθα μετά από τη θεραπεία.

Εφόσον η ελτρομβοπάγη δεν αποβάλλεται σε σημαντικό βαθμό από τους νεφρούς και συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, η αιμοδιύλιση δεν αναμένεται να αποτελέσει αποτελεσματική μέθοδο για την ενίσχυση της αποβολής της ελτρομβοπάγης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιαιμορραγικά, άλλα συστηματικά αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX 05.

Μηχανισμός δράσης

Η TPO είναι η κύρια κυτοκίνη που συμμετέχει στη ρύθμιση της μεγακαρυοποίησης και της παραγωγής αιμοπεταλίων και αποτελεί τον ενδογενή συνδέτη του TPO-R. Η ελτρομβοπάγη αλληλεπιδρά με το διαμεμβρανικό τμήμα του ανθρώπινου TPO-R και εκκινεί αλληλουχίες μεταγωγής σημάτων παρόμοιες, αλλά όχι ταυτόσημες με εκείνες της ενδογενούς θρομβοποιητίνης (TPO), επάγοντας αύξηση και διαφοροποίηση από πρόδρομα κύτταρα μυελού των οστών.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες αυτοάνοσης (πρωτοπαθούς) θρομβοπενίας (ITP)

Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III, η RAISE (TRA102537) και η TRA100773B και δύο ανοικτής επισημανσης μελέτες, η REPEAT (TRA108057) και η EXTEND (TRA105325), αξιολόγησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε ενήλικες ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία για ITP. Συνολικά, η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 277 ασθενείς με ITP για τουλάχιστον 6 μήνες και 202 ασθενείς για τουλάχιστον 1 έτος. Η μελέτη ενός σκέλους φάσης II TAPER (CETB115J2411) αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης και την ικανότητά της να επαγάγει διατηρήσιμη ανταπόκριση μετά τη διακοπή της θεραπείας σε 105 ενήλικες ασθενείς με ITP που υποτροπίασαν ή δεν πέτυχαν ανταπόκριση με την θεραπεία πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή.

Διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες

RAISE: 197 ασθενείς με ITP τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 2:1, ελτρομβοπάγη (n=135) προς εικονικό φάρμακο (n=62) και η τυχαιοποίηση διαστρωματώθηκε σύμφωνα με το ιστορικό σπληνεκτομής, τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων για την ITP στην έναρξη της μελέτης και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων. Η δόση της ελτρομβοπάγης προσαρμόστηκε κατά την περίοδο θεραπείας 6 μηνών με βάση τους μεμονωμένους αριθμούς αιμοπεταλίων. Όλοι οι ασθενείς ξεκίνησαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη 50 mg. Από την Ημέρα 29 έως το πέρας της θεραπείας, 15 έως 28% των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη, διατηρήθηκαν σε δόση ≤ 25 mg και 29 έως 53% έλαβαν 75 mg.

Επιπροσθέτως, οι ασθενείς μπορούσαν να μειώσουν σταδιακά συγχωρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ITP και να λάβουν θεραπείες διάσωσης, σύμφωνα με τις οδηγίες της τοπικής συνήθους φροντίδας. Περισσότεροι από τους μισούς από όλους τους ασθενείς σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν ≥ 3 παλαιότερες θεραπείες για ITP και 36% είχε υποβληθεί σε σπληνεκτομή στο παρελθόν.

Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην έναρξη της μελέτης ήταν 16.000/ μ L για τις δύο ομάδες θεραπείας και στην ομάδα με ελτρομβοπάγη διατηρήθηκαν άνω των 50.000/ μ L σε όλες τις επισκέψεις υπό θεραπεία ξεκινώντας από την Ημέρα 15. Αντιθέτως, οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στην ομάδα με εικονικό φάρμακο παρέμειναν $< 30.000/\mu$ L καθ' όλη τη μελέτη.

Ανταπόκριση του αριθμού των αιμοπεταλίων από 50.000-400.000/ μ L απουσία θεραπείας διάσωσης επιτεύχθηκε από σημαντικά περισσότερους ασθενείς στην ομάδα που έλαβε ελτρομβοπάγη κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών $p < 0,001$. Το 54% των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο, πέτυχε αυτό το επίπεδο ανταπόκρισης μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Παρόμοια αιμοπεταλιακή ανταπόκριση διατηρήθηκε καθ' όλη τη μελέτη, με το 52% και το 16% των ασθενών να ανταποκρίνονται στο τέλος της περιόδου θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

Πίνακας 3. Δευτερεύοντα αποτελέσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα από τη RAISE

	Ελτρομβοπάγη N=135	Εικονικό φάρμακο N=62
Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων με αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000-400.000/\mu$ L, Μέση τιμή (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Ασθενείς με $\geq 75\%$ των αξιολογήσεων στο επιθυμητό εύρος (50.000 έως 400.000/ μ L), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>p</i> -τιμή ^a	$<0,001$	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>p</i> -τιμή ^a	0,012	
Ασθενείς με αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια 6 μηνών, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>p</i> -τιμή ^a	0,002	
	24 (18)	25 (40)

Απαιτήθηκε θεραπεία διάσωσης, n (%) <i>p</i> -τιμή ^α	0,001	
Ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για ITP στην έναρξη της μελέτης (n)	63	31
Ασθενείς που προσπάθησαν να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία, n (%) ^β <i>p</i> -τιμή ^α	37 (59)	10 (32)
	0,016	

^α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

^β 21 από τους 63 (33%) ασθενείς που έλαβαν ελτρομβοπάγη οι οποίοι έλαβαν ένα φαρμακευτικό προϊόν για την ITP στην αρχή, διέκοψαν μόνιμα όλα τα αρχικά φαρμακευτικά προϊόντα για την ITP.

Στην έναρξη της μελέτης, περισσότεροι από το 70% των ασθενών με ITP σε κάθε ομάδα θεραπείας ανέφεραν οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) και περισσότεροι από το 20% ανέφεραν κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4 κατά ΠΟΥ) αντίστοιχα. Η αναλογία ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη με οποιαδήποτε αιμορραγία (Βαθμοί 1-4) και κλινικά σημαντική αιμορραγία (Βαθμοί 2-4) ήταν μειωμένη σε σχέση με την έναρξη της μελέτης κατά περίπου 50% από την Ημέρα 15 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας κατά την περίοδο θεραπείας διάρκειας 6 μηνών.

TRA100773B: Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας ήταν η αναλογία των ανταποκρινόμενων, οι οποίοι ορίστηκαν ως οι ασθενείς με ITP που παρουσίασαν αύξηση των αριθμών των αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ την Ημέρα 43 από αρχική τιμή $< 30.000/\mu\text{L}$. Ασθενείς που αποσύρθηκαν πρόωρα λόγω αριθμού αιμοπεταλίων $> 200.000/\mu\text{L}$ θεωρήθηκαν ανταποκρινόμενοι, εκείνοι που διέκοψαν για οποιονδήποτε άλλο λόγο θεωρήθηκαν μη ανταποκρινόμενοι ανεξάρτητα από τον αριθμό αιμοπεταλίων. Συνολικά, 114 ασθενείς με παλαιότερη θεραπεία για ITP τυχαιοποιήθηκαν 2:1 σε ελτρομβοπάγη (n=76) προς εικονικό φάρμακο (n=38).

Πίνακας 4. Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα από την TRA100773B

	Ελτρομβοπάγη N=74	Εικονικό φάρμακο N=38
Βασικά κύρια καταληκτικά σημεία		
Κατάλληλοι για ανάλυση αποτελεσματικότητας, n	73	37
Ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ μετά από 42 ημέρες δοσολογίας (σε σχέση με αρχική τιμή $< 30.000/\mu\text{L}$), n (%) p-τιμή ^α	43 (59)	6 (16)
	<0,001	
Βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία		
Ασθενείς με εκτίμηση αιμορραγίας την Ημέρα 43, n	51	30
Αιμορραγία (Βαθμοί 1-4 κατά ΠΟΥ) n (%) p-τιμή ^α	20 (39)	18 (60)
	0,029	

^α Μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης με προσαρμογή για μεταβλητές διαστρωμάτωσης της τυχαιοποίησης

Στην RAISE και την TRA100773B, η ανταπόκριση στην ελτρομβοπάγη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, ήταν παρόμοια ανεξάρτητα από χρήση φαρμακευτικού προϊόντος για ITP, την κατάσταση σπληνεκτομής και τον αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ($\leq 15.000/\mu\text{L}$, $> 15.000/\mu\text{L}$) στην τυχαιοποίηση.

Στις μελέτες RAISE και TRA100773B στις υποομάδες των ασθενών με ITP με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 15.000/\mu\text{L}$, ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων δεν πέτυχε το επιθυμητό επίπεδο στόχο ($> 50.000/\mu\text{L}$), αν και στις δύο μελέτες το 43% αυτών των ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη, ανταποκρίθηκαν μετά από 6 εβδομάδες θεραπείας. Επιπρόσθετα, στη μελέτη RAISE, το 42% των ασθενών με αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων $\leq 15.000/\mu\text{L}$ που έλαβαν ελτρομβοπάγη, ανταποκρίθηκε στο τέλος της 6μηνης περιόδου θεραπείας. Σαράντα δύο έως 60% των ατόμων που έλαβαν ελτρομβοπάγη στη μελέτη RAISE, λάμβαναν 75 mg από την Ημέρα 29 έως την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Ανοικτής επισήμανσης μη ελεγχόμενες μελέτες

REPEAT (TRA108057): Αυτή η ανοικτής επισήμανσης μελέτη επαναλαμβανόμενων δόσεων (3 κύκλοι θεραπείας διάρκειας 6 εβδομάδων που ακολουθούσαν 4 εβδομάδες εκτός θεραπείας), έδειξε ότι η διαλείπουσα χρήση με πολλαπλά σχήματα ελτρομβοπάγης δεν κατέδειξε απώλεια ανταπόκρισης.

EXTEND (TRA105325): Η ελτρομβοπάγη χορηγήθηκε σε 302 ασθενείς με ΙΤΡ στην παράταση αυτής της ανοικτής επισήμανσης μελέτης, 218 ασθενείς ολοκλήρωσαν 1 έτος, 180 ολοκλήρωσαν 2 έτη, 107 ολοκλήρωσαν 3 έτη, 75 ολοκλήρωσαν 4 έτη, 34 ολοκλήρωσαν 5 έτη και 18 ολοκλήρωσαν 6 έτη. Ο διάμεσος αρχικός αριθμός αιμοπεταλίων ήταν 19.000/μL πριν από τη χορήγηση ελτρομβοπάγης. Οι διάμεσοι αριθμοί αιμοπεταλίων στα 1, 2, 3, 4, 5, 6 και 7 έτη στη μελέτη ήταν, 85.000/μL, 85.000/μL, 105.000/μL, 64.000/μL, 75.000/μL, 119.000/μL και 76.000/μL, αντίστοιχα.

TAPER (CETB115J2411): Αυτή ήταν μία μονού σκέλους φάσης II μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με ΙΤΡ, οι οποίοι έλαβαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη μετά από την αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής με κορτικοστεροειδή, ανεξάρτητα από το χρόνο που μεσολάβησε από τη διάγνωση. Συνολικά, 105 ασθενείς εντάχθηκαν στη μελέτη και άρχισαν θεραπεία με ελτρομβοπάγη στα 50 mg μία φορά την ημέρα (25 mg μία φορά την ημέρα για ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία). Η δόση της ελτρομβοπάγης προσαρμόστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων κάθε ασθενούς, με στόχο την επίτευξη ενός αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{L}$.

Από τους 105 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη και έλαβαν τουλάχιστον μία δόση ελτρομβοπαγης, 69 ασθενείς (65,7%) ολοκλήρωσαν τη θεραπεία και 36 ασθενείς (34,3%) διέκοψαν πρόωρα τη θεραπεία.

Ανάλυση παρατεταμένης ανταπόκρισης εκτός θεραπείας

Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας μέχρι το Μήνα 12. Οι ασθενείς που πέτυχαν έναν αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{L}$ και διατήρησαν αριθμό αιμοπεταλίων περίπου 100.000/μL για 2 μήνες (κανένας αριθμός κάτω από 70.000/μL), ήταν επιλέξιμοι για σταδιακή μείωση της ελτρομβοπάγης και διακοπή της θεραπείας. Για να θεωρηθεί ότι επιτεύχθηκε παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας, ένας ασθενής έπρεπε να διατηρήσει αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{L}$ με απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης, τόσο κατά τη διάρκεια της περιόδου σταδιακής μείωσης της θεραπείας όσο και μετά τη διακοπή της θεραπείας έως το Μήνα 12.

Η διάρκεια της σταδιακής μείωσης εξατομικεύτηκε ανάλογα με τη δόση έναρξης και την ανταπόκριση του ασθενούς. Το πρόγραμμα σταδιακής μείωσης συνιστούσε μειώσεις της δόσης κατά 25 mg κάθε 2 εβδομάδες, εάν οι αριθμοί των αιμοπεταλίων ήταν σταθεροί. Μετά τη μείωση της ημερήσιας δόσης σε 25 mg για 2 εβδομάδες, η δόση των 25 mg χορηγήθηκε στη συνέχεια μόνο κάθε δεύτερη μέρα για 2 εβδομάδες έως τη διακοπή της θεραπείας. Η σταδιακή μείωση έγινε σε μικρότερες δόσεις των 12,5 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα για τους ασθενείς με καταγωγή από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία. Σε περίπτωση υποτροπής (οριζόμενης ως αριθμός αιμοπεταλίων $< 30.000/\mu\text{L}$), προσφέρθηκε στους ασθενείς ένας νέος κύκλος θεραπείας με ελτρομβοπάγη στην κατάλληλη αρχική δόση.

Ογδόντα εννέα ασθενείς (84,8%) πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{L}$) (Βήμα 1, Πίνακας 5) και 65 ασθενείς (61,9%) διατήρησαν την πλήρη ανταπόκριση για τουλάχιστον 2 μήνες, χωρίς αριθμό αιμοπεταλίων κάτω από 70.000/μL (Βήμα 2, Πίνακας 5). Σαράντα τέσσερις ασθενείς (41,9%) μπόρεσαν να μειώσουν σταδιακά την ελτρομβοπαγη μέχρι τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{L}$, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης (Βήμα 3, Πίνακας 5).

Η μελέτη πέτυχε τον πρωταρχικό της στόχο καταδεικνύοντας ότι η ελτρομβοπάγη μπορούσε να επαγάγει παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης έως το Μήνα 12 σε 32 από τους 105 εγγεγραμμένους ασθενείς (30,5%, $p < 0,0001$, 95% CI: 21,9, 40,2) (Βήμα 4, Πίνακας 5). Έως τον Μήνα 24, 20 από τους 105 εγγεγραμμένους ασθενείς (19,0%, 95% CI: 12,0, 27,9) διατήρησαν σταθερή ανταπόκριση εκτός

θεραπείας, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης θεραπείας διάσωσης (Βήμα 5, Πίνακας 5).

Η διάμεση διάρκεια της παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας στο Μήνα 12 ήταν 33,3 εβδομάδες (ελάχιστη – μέγιστη: 4-51) και η διάμεση διάρκεια της παρατεταμένης ανταπόκρισης μετά τη διακοπή της θεραπείας στο Μήνα 24 ήταν 88,6 εβδομάδες (ελάχιστη – μέγιστη: 57-107).

Μετά τη σταδιακή μείωση και τη διακοπή της θεραπείας με ελτρομβοπάγη, 12 ασθενείς εμφάνισαν απώλεια ανταπόκρισης, 8 από αυτούς ξεκίνησαν εκ νέου ελτρομβοπάγη και 7 είχαν ανταπόκριση ανάκαμψης.

Κατά τη διάρκεια διετούς περιόδου παρακολούθησης, 6 από τους 105 ασθενείς (5,7%) παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια, εκ των οποίων 3 ασθενείς (2,9%) παρουσίασαν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε επιφανειακή φλεβική θρόμβωση, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε θρόμβωση σπληαγγώδους κόλπου, 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και 1 ασθενής (1,0%) παρουσίασε πνευμονική εμβολή. Από τους 6 ασθενείς, 4 ασθενείς παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αναφέρθηκε ότι ήταν Βαθμού 3 ή μεγαλύτερου και 4 ασθενείς παρουσίασαν θρομβοεμβολικά επεισόδια τα οποία αναφέρθηκε ότι ήταν σοβαρά. Δεν αναφέρθηκαν θανατηφόρα περιστατικά.

Είκοσι από τους 105 ασθενείς (19,0%) παρουσίασαν ήπια έως σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα κατά τη διάρκεια της θεραπείας πριν από την έναρξη της σταδιακής μείωσής της. Πέντε από τους 65 ασθενείς (7,7%) που ξεκίνησαν σταδιακή μείωση της θεραπείας παρουσίασαν ήπια έως μέτρια αιμορραγικά επεισόδια κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης. Δεν συνέβη κανένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης. Δύο από τους 44 ασθενείς (4,5%) που μείωσαν σταδιακά και διέκοψαν τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη, παρουσίασαν ήπια έως μέτρια αιμορραγικά επεισόδια μετά τη διακοπή της θεραπείας έως το Μήνα 12. Δεν συνέβη κανένα σοβαρό αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Κανένας από τους ασθενείς που διέκοψαν την ελτρομβοπάγη και εισήλθαν στο δεύτερο έτος παρακολούθησης, δεν παρουσίασε αιμορραγικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους. Αναφέρθηκαν δύο θανατηφόρα συμβάντα ενδοκρανιακής αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της διετούς παρακολούθησης. Και τα δύο συμβάντα συνέβησαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όχι στο πλαίσιο της σταδιακής μείωσής της. Τα συμβάντα δεν θεωρήθηκε ότι σχετίζονται με τη θεραπεία της μελέτης.

Η συνολική ανάλυση ασφάλειας είναι σύμφωνη με δεδομένα που είχαν αναφερθεί προηγουμένως και η αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους παρέμεινε αμετάβλητη ως προς τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς με ITP.

Πίνακας 5. Ποσοστό ασθενών με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας το Μήνα 12 και το Μήνα 24 (πλήρες σετ ανάλυσης) στη μελέτη TAPER

	Σύνολο ασθενών N=105		Έλεγχος υπόθεσης	
	n (%)	95% CI	τιμή p	Απόρριψη H0
Βήμα 1: Ασθενείς που έφτασαν αριθμό αιμοπεταλίων $\geq$ 100.000/ μ L τουλάχιστον μία φορά.	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Βήμα 2: Ασθενείς που διατήρησαν σταθερό αριθμό αιμοπεταλίων για 2 μήνες αφού έφτασαν τα 100.000/ μ L (καμία μέτρηση < 70.000/ μ L)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Βήμα 3: Ασθενείς που μπόρεσαν να μειώσουν σταδιακά την ελτρομβοπάγη έως τη διακοπή της θεραπείας, διατηρώντας αριθμό αιμοπεταλίων $\geq$ 30.000/ μ L, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης.	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		

Βήμα 4: Ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας έως το Μήνα 12, διατηρώντας αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{L}$, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης.	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Ναι
Βήμα 5: Ασθενείς με παρατεταμένη ανταπόκριση εκτός θεραπείας από το Μήνα 12 έως το Μήνα 24, διατηρώντας αριθμό αιμοπεταλίων $\geq 30.000/\mu\text{L}$, απουσία αιμορραγικών επεισοδίων ή χρήσης οποιασδήποτε θεραπείας διάσωσης.	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: Ο συνολικός αριθμός ασθενών στην ομάδα που έλαβε θεραπεία. Αυτός είναι ο παρονομαστής για τον υπολογισμό του ποσοστού (%).

n: Αριθμός των ασθενών στην αντίστοιχη κατηγορία.

Το 95% Διάστημα Εμπιστοσύνης (CI) για την κατανομή συχνότητας υπολογίστηκε με τη χρήση της μεθόδου ακριβείας Clorper-Pearson. Η δοκιμασία Clorper-Pearson χρησιμοποιήθηκε για να ελεγχθεί εάν το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν, ήταν > 15%. Καταγράφηκαν οι τιμές CI και p.

* Υποδηλώνει στατιστική σημαντικότητα (μονόπλευρη) σε επίπεδο 0.05.

Αποτελέσματα ανάλυσης της ανταπόκρισης στη θεραπεία συναρτήσει του χρόνου από τη διάγνωση της ITP.

Στους n=105 ασθενείς διεξήχθη ad-hoc ανάλυση, σύμφωνα με το χρόνο από τη διάγνωση της ITP, για να αξιολογηθεί η ανταπόκριση στην ελτρομβοπάγη μεταξύ τεσσάρων διαφορετικών κατηγοριών ITP συναρτήσει του χρόνου από τη διάγνωση (νεοδιαγνωσθείσα ITP < 3 μήνες, επιμένουσα ITP 3 έως ≤ 6 μήνες, επιμένουσα ITP 6 έως ≤ 12 μήνες και χρόνια ITP > 12 μήνες). 49% των ασθενών (n=51) είχαν διάγνωση ITP < 3 μήνες, 20% (n=21) 3 έως < 6 μήνες, 17% (n=18) 6 έως ≤ 12 μήνες και 14% (n=15) > 12 μήνες.

Έως την ημερομηνία όριο (22-Οκτ-2021), οι ασθενείς είχαν εκτεθεί στην ελτρομβοπάγη για διάμεση διάρκεια (Q1-Q3) 6,2 μηνών (2,3-12,0 μήνες). Ο διάμεσος (Q1-Q3) αριθμός αιμοπεταλίων κατά την έναρξη ήταν 16.000/ μL (7.800-28.000/ μL).

Η ανταπόκριση του αριθμού αιμοπεταλίων (οριζόμενη ως αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ τουλάχιστον μία φορά έως την Εβδομάδα 9 χωρίς θεραπεία διάσωσης) επετεύχθη στο 84% (95% CI: 71% έως 93%) των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ITP, το 91% (95% CI: 70% έως 99%) και το 94% (95% CI: 73% έως 100%) των ασθενών με επιμένουσα ITP (δηλαδή με διάγνωση ITP 3 έως < 6 μήνες και 6 έως ≤ 12 μήνες, αντίστοιχα) και στο 87% (95% CI: 60% έως 98%) των ασθενών με χρόνια ITP.

Το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100.000/\mu\text{L}$ τουλάχιστον μία φορά έως την Εβδομάδα 9 χωρίς θεραπεία διάσωσης, ήταν 75% (95% CI: 60% έως 86%) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ITP, 76% (95% CI: 53% έως 92%) και 72% (95% CI: 47% έως 90%) σε ασθενείς με επιμένουσα ITP (διάγνωση ITP 3 έως < 6 μήνες και 6 έως ≤ 12 μήνες, αντίστοιχα) και 87% (95% CI: 60% έως 98%) σε ασθενείς με χρόνια ITP.

Το ποσοστό διαρκούς ανταπόκρισης, οριζόμενο ως αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ για τουλάχιστον 6 από 8 διαδοχικές μετρήσεις χωρίς θεραπεία διάσωσης κατά τους πρώτους 6 μήνες συμμετοχής στη μελέτη, ήταν 71% (95% CI: 56% έως 83%) σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ITP, 81% (95% CI: 58% έως 95%) και 72% (95% CI: 47% έως 90,3%) σε ασθενείς με επιμένουσα ITP (διάγνωση ITP 3 έως < 6 μήνες και 6 έως ≤ 12 μήνες, αντίστοιχα) και 80% (95% CI: 52% έως 96%) σε ασθενείς με χρόνια ITP.

Όταν αξιολογήθηκε σύμφωνα με την WHO Bleeding Scale, το ποσοστό των ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και επιμένουσα ITP χωρίς αιμορραγία κατά την Εβδομάδα 4, κυμαίνονταν από 88% έως 95% σε σύγκριση με 37% έως 57% κατά την έναρξη. Για ασθενείς με χρόνια ITP ήταν 93% σε σύγκριση με 73% κατά την έναρξη.

Η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης ήταν σταθερή σε όλες τις κατηγορίες ITP και σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες που να συγκρίνουν ελτρομβοπάγη με άλλες θεραπευτικές

επιλογές (π.χ. σπληνεκτομή). Η μακροπρόθεσμη ασφάλεια της ελτρομβοπάγης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς έχουν ερευνηθεί σε δύο μελέτες.

TRAI15450 (PETIT2): Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η διατηρήσιμη ανταπόκριση, οριζόμενη ως το ποσοστό των ασθενών που λάμβαναν ελτρομβοπάγη, σε σύγκριση με αυτό των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, που πέτυχαν αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ για τουλάχιστον 6 από 8 εβδομάδες (απουσία θεραπείας διάσωσης), μεταξύ των εβδομάδων 5 έως 12 κατά τη διάρκεια της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης περιόδου. Οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με χρόνια ITP για τουλάχιστον 1 χρόνο και είχαν επιδεινωθεί ή υποτροπιάσει υπό μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία για ITP ή δεν ήταν ικανοί να ακολουθήσουν άλλες θεραπείες για ITP για ιατρικό λόγο και είχαν αριθμό αιμοπεταλίων $< 30.000/\mu\text{L}$. Ενενήντα δύο ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σύμφωνα με διαστρωμάτωση τριών ηλικιακών ομάδων (2:1) σε ελτρομβοπάγη (n=63) ή εικονικό φάρμακο (n=29). Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορούσε να προσαρμοστεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό ελτρομβοπάγη (40%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (3%) πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο [Αναλογία Πιθανοτήτων 18,0 (95% CI: 2,3, 140,9) $p<0,001$], η οποία ήταν παρόμοια και στις τρεις ηλικιακές ομάδες (Πίνακας 6).

Πίνακας 6. Διατηρούμενα ποσοστά ανταπόκρισης των αιμοπεταλίων κατά ηλικιακή ομάδα σε παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια ITP

	Ελτρομβοπάγη n/N (%) [95% CI]	Εικονικό φάρμακο n/N (%) [95% CI]
Ομάδα 1 (12 έως 17 ετών)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Ομάδα 2 (6 έως 11 ετών)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Ομάδα 3 (1 έως 5 ετών)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Στατιστικά λιγότεροι ασθενείς υπό ελτρομβοπάγη απαίτησαν θεραπεία διάσωσης κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο [19% (12/63) vs. 24% (7/29), $p=0,032$].

Κατά την έναρξη το 71% των ασθενών στη ομάδα της ελτρομβοπάγης και το 69% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, ανέφεραν κάποια αιμορραγία (Βαθμοί WHO 1-4). Κατά την εβδομάδα 12, το ποσοστό των ασθενών υπό ελτρομβοπάγη που ανέφερε κάποια αιμορραγία, μειώθηκε στο μισό του αρχικού (36%). Συγκριτικά κατά την Εβδομάδα 12, 55% των ασθενών υπό εικονικό φάρμακο ανέφεραν κάποια αιμορραγία.

Στους ασθενείς επιτράπηκε να μειώσουν ή να διακόψουν την αρχική θεραπεία της ITP μόνο κατά τη διάρκεια της φάσης ανοικτής επισήμανσης της μελέτης και 53% (8/15) των ασθενών κατάφεραν να μειώσουν (n=1) ή να διακόψουν (n=7) την αρχική θεραπεία της ITP, κυρίως κορτικοστεροειδή, χωρίς την ανάγκη θεραπείας διάσωσης.

TRAI08062 (PETIT): Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχε αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50.000/\mu\text{L}$ τουλάχιστον άπαξ μεταξύ των εβδομάδων 1 και 6 της περιόδου τυχαιοποίησης. Οι ασθενείς είχαν διαγνωστεί με ITP για τουλάχιστον 6 μήνες και επιδεινώθηκαν ή υποτροπιάσαν τουλάχιστον υπό μία προηγούμενη θεραπεία για ITP με αριθμό αιμοπεταλίων $< 30.000/\mu\text{L}$ (n=67). Κατά την τυχαιοποιημένη περίοδο της μελέτης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με

διαστρωμάτωση κατά τρεις ηλικιακές ομάδες (2:1) σε ελτρομβοπάγη (n=45) ή εικονικό φάρμακο (n=22). Η δόση της ελτρομβοπάγης μπορούσε να προσαρμοστεί με βάση τους εξατομικευμένους αριθμούς αιμοπεταλίων.

Συνολικά, μια σημαντικά μεγαλύτερη αναλογία ασθενών υπό ελτρομβοπάγη (62%) σε σύγκριση με ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο (32%), πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο [Αναλογία Πιθανοτήτων 4,3 (95% CI: 1,4, 13,3) p=0,011].

Παρατεταμένη ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 50% των αρχικά ανταποκριθέντων κατά τη διάρκεια 20 από 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT 2 και σε 15 από τις 24 εβδομάδες στη μελέτη PETIT.

Μελέτες χρόνιας ηπατίτιδας C που σχετίζεται με θρομβοπενία

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης για την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας σε ασθενείς με λοίμωξη HCV, αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Στη μελέτη ENABLE 1 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2α συν ριμπαβιρίνη για την αντιική θεραπεία και στην ENABLE 2 χρησιμοποιήθηκε πεγκιντερφερόνη α-2β συν ριμπαβιρίνη. Οι ασθενείς δεν έλαβαν αντιικούς παράγοντες άμεσης δράσης. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς με αριθμό αιμοπεταλίων < 75.000/μL εντάχθηκαν και διαστρωματώθηκαν με βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων (< 50.000/μL και ≥ 50.000/μL έως < 75.000/μL), το HCV RNA της προκαταρκτικής αξιολόγησης (< 800.000 IU/mL και ≥ 800.000 IU/mL) και το γονότυπο του HCV (γονότυπος 2/3 και γονότυπος 1/4/6).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά της νόσου ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες και σε συμφωνία με τον πληθυσμό των ασθενών με HCV και αντιρροπούμενη κίρρωση. Η πλειοψηφία των ασθενών είχαν λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (64%) με γεφυρωτική ίνωση/κίρρωση. Το 31% των ασθενών είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες για την HCV, κυρίως πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη συν ριμπαβιρίνη. Η διάμεση τιμή του αρχικού αριθμού των αιμοπεταλίων ήταν 59.500/μL και στις δύο ομάδες θεραπείας: το 0,8, 28% και 72% των ασθενών που εντάχθηκαν, είχαν αριθμό αιμοπεταλίων < 20.000/μL, < 50.000/μL και ≥ 50.000/μL, αντίστοιχα.

Οι μελέτες περιλάμβαναν δύο φάσεις – μία φάση προ της αντιικής θεραπείας και μία φάση αντιικής θεραπείας. Στην προ της αντιικής θεραπείας φάση, οι ασθενείς έλαβαν ανοικτής επισήμανσης ελτρομβοπάγη για την αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ≥ 90.000/μL για την ENABLE 1 και ≥ 100.000/μL για την ENABLE 2. Ο διάμεσος χρόνος επίτευξης επιθυμητού αριθμού αιμοπεταλίων ≥ 90.000/μL (ENABLE 1) ή ≥ 100.000/μL (ENABLE 2) ήταν 2 εβδομάδες.

Το κύριο καταληκτικό σημείο αποτελεσματικότητας και για τις δύο μελέτες ήταν η διαρκής ιολογική ανταπόκριση (SVR), που ορίζεται ως το ποσοστό των ασθενών με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 24 εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της προγραμματισμένης περιόδου θεραπείας.

Και στις δύο μελέτες HCV, ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη (n=201, 21%), πέτυχαν SVR σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (n=65, 13%) (βλ. Πίνακα 7). Η βελτίωση στο ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν SVR, ήταν σταθερή σε όλες τις υποομάδες στα στρώματα τυχαιοποίησης [τιμή αναφοράς αριθμών αιμοπεταλίων (< 50.000 έναντι > 50.000), ιικό φορτίο (< 800.000 IU/mL έναντι ≥ 800.000 IU/mL) και γονότυπος (2/3 έναντι 1/4/6)].

Πίνακας 7. Ιολογική ανταπόκριση σε ασθενείς με HCV στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2

	Συγκεντρωτικά δεδομένα		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Ασθενείς που πέτυχαν το στόχο του αριθμού αιμοπεταλίων και ξεκίνησαν αντιική θεραπεία ^c	1.439/1.520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Ελτρομβοπάγη	Εικονικό	Ελτρομβοπάγη	Εικονικό	Ελτρομβοπάγη	Εικονικό

		φάρμακο n=485	n=450	φάρμακο n=232	n=506	φάρμακο n=253
Συνολικός αριθμός ασθενών που εντάχθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας	n=956					
	% ασθενών που πέτυχαν ιολογική ανταπόκριση					
Συνολική SVR ^δ	21	13	23	14	19	13
Γονότυπος HCV RNA						
Γονότυπος 2/3	35	25	35	24	34	25
Γονότυπος 1/4/6 ^ε	15	8	18	10	13	7
Επίπεδα λευκοματίνης ^{στ}						
≤ 35 g/L	11	8				
> 35 g/L	25	16				
Βαθμολογία MELD ^{στ}						
≥ 10	18	10				
< 10	23	17				

^α Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2α (180 μg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για το γονότυπο 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.200 mg ημερησίως σε 2 από τους στόματος διαιρεμένες δόσεις)

^β Ελτρομβοπάγη χορηγούμενη σε συνδυασμό με πεγκιντερφερόνη α-2β (1,5 μg άπαξ εβδομαδιαίως για 48 εβδομάδες για το γονότυπο 1/4/6, 24 εβδομάδες για το γονότυπο 2/3) συν ριμπαβιρίνη (800 έως 1.400 mg από του στόματος σε 2 διαιρεμένες δόσεις)

^γ Ο στόχος για τον αριθμό των αιμοπεταλίων ήταν ≥ 90.000/μL για την ENABLE 1 και ≥ 100.000/μL για την ENABLE 2. Για τη μελέτη ENABLE 1, 682 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη φάση αντιικής θεραπείας, ωστόσο στη συνέχεια 2 ασθενείς απέσυραν τη συγκατάθεσή τους πριν από τη λήψη της αντιικής θεραπείας.

^δ Τιμή $p < 0,05$ για την ελτρομβοπάγη έναντι του εικονικού φαρμάκου

^ε Το 64% των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες ENABLE 1 και ENABLE 2 είχαν γονότυπο 1

^{στ} Αναλύσεις post-hoc

Άλλα δευτερεύοντα ευρήματα των μελετών περιλάμβαναν τα ακόλουθα: σημαντικά λιγότεροι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με ελτρομβοπάγη, διέκοψαν πρόωρα την αντιική θεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 60%, $p < 0,0001$). Ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ελτρομβοπάγη δεν χρειάστηκε καμία μείωση της δόσης της αντιικής θεραπείας σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (45% έναντι 27%). Η θεραπεία με ελτρομβοπάγη καθυστέρησε και μείωσε τον αριθμό των μειώσεων της δόσης της πεγκιντερφερόνης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Φαρμακοκινητική

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομβοπάγη στο πλάσμα συλλέχθηκαν σε 88 ασθενείς με ITP στις μελέτες TRA100773A και TRA100773B και συνδυάστηκαν με δεδομένα από 111 υγιείς ενήλικες σε φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού. Παρουσιάζονται εκτιμήσεις της $AUC_{(0-\tau)}$ και της C_{max} της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα για ασθενείς με ITP (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Γεωμετρική μέση τιμή (95% διαστήματα εμπιστοσύνης) παραμέτρων φαρμακοκινητικής της σταθερής κατάστασης της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε ενήλικους με ITP

Δόση ελτρομβοπάγης, άπαξ ημερησίως	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ^α , μg.h/mL	C_{max} ^α , 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 $AUC_{(0-\tau)}$ και C_{max} με βάση εκτιμήσεις *post-hoc* της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

Δεδομένα συγκέντρωσης-χρόνου για την ελτρομβοπάγη στο πλάσμα που συλλέχθηκαν σε 590 ασθενείς με HCV, οι οποίοι εντάχθηκαν στις μελέτες φάσης III TPL103922/ENABLE 1 και TPL108390/ENABLE 2, συνδυάστηκαν με δεδομένα από ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στη μελέτη φάσης II TPL102357 και υγιή ενήλικα άτομα σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού. Στον Πίνακα 9 παρουσιάζονται, για κάθε δόση που μελετήθηκε, οι εκτιμήσεις της C_{max} και της $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα για ασθενείς με HCV που εντάχθηκαν στις μελέτες Φάσης III.

Πίνακας 9. Γεωμετρική μέση τιμή (95% CI) φαρμακοκινητικών παραμέτρων της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σταθερή κατάσταση σε ασθενείς με χρόνια HCV

Δόση ελτρομβοπάγης (άπαξ ημερησίως)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5,97, 6,86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7,96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14,26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16,81, 21,91)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως γεωμετρική μέση τιμή (95% CI).

$AUC_{(0-\tau)}$ και C_{max} με βάση *post-hoc* εκτιμήσεις της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού στην υψηλότερη δόση των δεδομένων για κάθε ασθενή.

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα

Η ελτρομβοπάγη απορροφάται με τη μέγιστη συγκέντρωση να παρουσιάζεται 2 έως 6 ώρες μετά από χορήγηση από το στόμα. Χορήγηση ελτρομβοπάγης παράλληλα με αντιόξινα και λοιπά προϊόντα που περιέχουν πολυσθενή κατιόντα, όπως γαλακτοκομικά προϊόντα και συμπληρώματα μεταλλικών στοιχείων, μειώνει σημαντικά την έκθεση σε ελτρομβοπάγη (βλ. παράγραφο 4.2). Σε μια σχετική μελέτη βιοδιαθεσιμότητας σε ενήλικες, η ελτρομβοπάγη κόνις για πόσιμο εναιώρημα έδωσε 22% υψηλότερη $AUC_{(0-\infty)}$ στο πλάσμα από την φαρμακοτεχνική μορφή των επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ελτρομβοπάγης από το στόμα μετά από χορήγηση στον άνθρωπο, δεν έχει τεκμηριωθεί. Με βάση την αποβολή στα ούρα και τους μεταβολίτες που αποβάλλονται στα κόπρανα, η από του στόματος απορρόφηση σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης διαλύματος ελτρομβοπάγης 75 mg, εκτιμήθηκε ότι είναι τουλάχιστον 52%.

Κατανομή

Η ελτρομβοπάγη συνδέεται εκτεταμένα με τις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (> 99,9%), κυρίως με τη λευκωματίνη. Η ελτρομβοπάγη αποτελεί υπόστρωμα για την BCRP, αλλά δεν αποτελεί υπόστρωμα για την P-γλυκοπρωτεΐνη ή την OATP1B1.

Βιομετασχηματισμός

Η ελτρομβοπάγη μεταβολίζεται κυρίως με διάσπαση, οξείδωση και σύζευξη με γλυκουρονικό οξύ, γλουταθειόνη ή κυστεΐνη. Σε μελέτη ραδιοσήμανσης στον άνθρωπο, η ελτρομβοπάγη ευθυνόταν περίπου για το 64% της $AUC_{0-\infty}$ του ραδιενεργού άνθρακα στο πλάσμα. Παρατηρήθηκαν ακόμη ήσσονες μεταβολίτες λόγω γλυκουρονιδίωσης και οξείδωσης. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι τα CYP1A2 και CYP2C8 ευθύνονται για τον οξειδωτικό μεταβολισμό της ελτρομβοπάγης. Οι ουριδινικές διφωσφογλυκουρονυλικές μεταφορές UGT1A1 και UGT1A3 ευθύνονται για τη γλυκουρονιδίωση και βακτήρια στον κατώτερο γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ευθύνονται για την οδό της διάσπασης.

Αποβολή

Η ελτρομβοπάγη που απορροφάται, μεταβολίζεται εκτενώς. Η κύρια οδός αποβολής της ελτρομβοπάγης είναι μέσω των κοπράνων (59%) με 31% της δόσης να συναντάται στα ούρα ως μεταβολίτες. Αναλλοίωτη μητρική ένωση (ελτρομβοπάγη) δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Η αναλλοίωτη ελτρομβοπάγη που αποβάλλεται στα κόπρανα, ευθύνεται περίπου για το 20% της δόσης. Η ημιζωή αποβολής της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα είναι περίπου 21-32 ώρες.

Φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις

Με βάση μια μελέτη στον άνθρωπο με ραδιοσημασμένη ελτρομβοπάγη, η γλυκουρονιδίωση διαδραματίζει ήσσονα ρόλο στο μεταβολισμό της ελτρομβοπάγης. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τις UGT1A1 και UGT1A3 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για τη γλυκουρονιδίωση της ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη ήταν αναστολέας αρκετών ενζύμων UGT *in vitro*. Κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της γλυκουρονιδίωσης δεν αναμένονται λόγω της περιορισμένης συμβολής των μεμονωμένων ενζύμων UGT στη γλυκουρονιδίωση της ελτρομβοπάγης.

Περίπου το 21% μιας δόσης της ελτρομβοπάγης θα μπορούσε να υποστεί οξειδωτικό μεταβολισμό. Μικροσωμιακές μελέτες στο ανθρώπινο ήπαρ αναγνώρισαν τα CYP1A2 και CYP2C8 ως τα ένζυμα που ευθύνονται για την οξείδωση της ελτρομβοπάγης. Η ελτρομβοπάγη δεν αναστέλλει ούτε επάγει τα ένζυμα CYP με βάση *in vitro* και *in vivo* στοιχεία (βλ. παράγραφο 4.5).

In vitro μελέτες καταδεικνύουν ότι η ελτρομβοπάγη αποτελεί αναστολέα του μεταφορέα OATP1B1 και αναστολέα του μεταφορέα BCRP και η ελτρομβοπάγη αύξησε την έκθεση στο υπόστρωμα των OATP1B1 και BCRP, ροσουβαστατίνη, σε μία κλινική μελέτη φαρμακευτικής αλληλεπίδρασης (βλ. παράγραφο 4.5). Σε κλινικές μελέτες με ελτρομβοπάγη, συστήθηκε μείωση της δόσης των στατινών κατά 50%.

Η ελτρομβοπάγη δεσμεύει χηλικά πολυσθενή κατιόντα, όπως ο σίδηρος, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το αργίλιο, το σελήνιο και ο ψευδάργυρος (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η ελτρομβοπάγη δεν είναι υπόστρωμα για το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων, OATP1B1, αλλά είναι αναστολέας αυτού του μεταφορέα [τιμή IC_{50} 2,7 μ M (1,2 μ g/mL)]. *In vitro* μελέτες, επίσης, κατέδειξαν ότι η ελτρομβοπάγη είναι υπόστρωμα και αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας του καρκίνου του μαστού (BCRP) [τιμή IC_{50} 2,7 μ M (1,2 μ g/mL)].

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η $AUC_{(0-\infty)}$ της ελτρομβοπάγης ήταν 32% έως 36% χαμηλότερη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία και 60% χαμηλότερη σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης ελτρομβοπάγης (ενεργής) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες. Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να χρησιμοποιούν την ελτρομβοπάγη με προσοχή και στενή παρακολούθηση, για παράδειγμα με έλεγχο της κρεατινίνης του ορού και/ή εξέταση ούρων (βλ. παράγραφο 4.2). Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ελτρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία και ηπατική δυσλειτουργία.

Ηπατική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης έχει μελετηθεί μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγης σε ενήλικες ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Μετά από χορήγηση εφάπαξ δόσης 50 mg, η $AUC_{(0-\infty)}$ της ελτρομβοπάγης ήταν 41% υψηλότερη σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία και 80% έως

93% υψηλότερη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία σε σχέση με υγιείς εθελοντές. Υπήρξε ουσιαστική διακύμανση και σημαντική επικάλυψη σε εκθέσεις ανάμεσα σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και υγιείς εθελοντές. Δεν μετρήθηκαν συγκεντρώσεις μη δεσμευμένης ελτρομβοπάγης (ενεργής) για αυτό το φαρμακευτικό προϊόν που συνδέεται εκτεταμένα με πρωτεΐνες.

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε 28 υγιείς ενήλικες και 714 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας). Από τους 714 ασθενείς, 642 είχαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία, 67 είχαν μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και 2 είχαν σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Συγκριτικά με τους υγιείς εθελοντές, οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 111% (95% CI: 45% έως 283%) υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ ελτρομβοπάγης στο πλάσμα και οι ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είχαν περίπου 183% (95% CI: 90% έως 459%) υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ ελτρομβοπάγης στο πλάσμα.

Επομένως, η ελτρομβοπάγη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ITP και με ηπατική δυσλειτουργία (βαθμός Child-Pugh ≥ 5), εκτός εάν το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον αναγνωρισμένο κίνδυνο θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4). Για τους ασθενείς με HCV, ξεκινήστε την ελτρομβοπάγη στη δόση των 25 mg άπαξ ημερησίως (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλή

Η επίδραση της εθνικότητας της Ανατολικής Ασίας στην φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης, αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε 111 υγιείς ενήλικες (31 από την Ανατολική Ασία) και 88 ασθενείς με ITP (18 από την Ανατολική Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, οι ασθενείς με ITP από την Ανατολική Ασία παρουσίασαν κατά περίπου 49% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με ασθενείς που δεν ήταν από την Ανατολική Ασία, οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλ. παράγραφο 4.2).

Η επίδραση της εθνικότητας της Ανατολικής/Νοτιοανατολικής Ασίας στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης, αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (145 από την Ανατολική Ασία και 69 από την Νοτιοανατολική Ασία). Με βάση εκτιμήσεις από την φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού, οι ασθενείς από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία παρουσίασαν περίπου 55% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με τους ασθενείς άλλων φυλών, οι οποίοι ήταν κυρίως Καυκάσιοι (βλ. παράγραφο 4.2).

Φύλο

Η επίδραση του φύλου στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης στον πληθυσμό σε 111 υγιείς ενήλικες (14 γυναίκες) και 88 ασθενείς με ITP (57 γυναίκες). Με βάση εκτιμήσεις από την φαρμακοκινητική ανάλυση στον πληθυσμό χωρίς αναπροσαρμογή για διαφορές στο σωματικό βάρος, γυναίκες ασθενείς με ITP παρουσίασαν περίπου 23% υψηλότερη $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με άνδρες ασθενείς.

Η επιρροή του φύλου στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης του πληθυσμού σε 635 ασθενείς με HCV (260 γυναίκες). Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι γυναίκες ασθενείς με HCV παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με τους άνδρες ασθενείς.

Ηλικία

Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε με τη χρήση φαρμακοκινητικής ανάλυσης πληθυσμού σε 28 υγιή άτομα, 673 ασθενείς με HCV και 41 ασθενείς με

χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας, με ηλικιακό εύρος από 19 έως 74 ετών. Δεν υπάρχουν δεδομένα φαρμακοκινητικής σχετικά με τη χρήση της ελτρομβοπάγης σε ασθενείς ≥ 75 ετών. Με βάση το μοντέλο εκτίμησης, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών) παρουσίασαν περίπου 41% υψηλότερη $AUC_{(0-\tau)}$ της ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σχέση με νεότερους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός (ηλικίας 1 έως 17 ετών)

Η φαρμακοκινητική της ελτρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε 168 παιδιατρικούς ασθενείς με ITP, στους οποίους χορηγήθηκε άπαξ ημερησίως σε δύο μελέτες: TRA108062/PETIT και TRA115450/PETIT-2. Η φαινόμενη κάθαρση της ελτρομβοπάγης μετά από του στόματος χορήγηση (CL/F), αυξήθηκε με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η εκτιμώμενη επίδραση της φυλής και του σωματικού βάρους στη CL/F της ελτρομβοπάγης από το πλάσμα παρουσίαζε συνέπεια μεταξύ παιδιατρικών και ενηλίκων ασθενών. Παιδιατρικοί ασθενείς με ITP από την Ανατολική/Νοτιοανατολική Ασία είχαν περίπου 43% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ ελτρομβοπάγης στο πλάσμα, σε σύγκριση με ασθενείς που δεν κατάγονταν από την Ασία. Θήλεις παιδιατρικοί ασθενείς με ITP είχαν περίπου 25% υψηλότερες τιμές $AUC_{(0-\tau)}$ ελτρομβοπάγης στο πλάσμα σε σύγκριση με αρρενες ασθενείς.

Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της ελτρομβοπάγης σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP παρουσιάζονται στον Πίνακα 10.

Πίνακας 10. Μέσες γεωμετρικές (95% CI) φαρμακοκινητικές παράμετροι ελτρομβοπάγης πλάσματος σε σταθερή κατάσταση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP (θεραπευτικό σχήμα 50 mg μια φορά την ημέρα)

Ηλικία	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{(0-\tau)}$ (μg.hr/mL)
12 έως 17 ετών (n=62)	6,80 (6,17, 7,50)	103 (91,1, 116)
6 έως 11 ετών (n=68)	10,3 (9,42, 11,2)	153 (137, 170)
1 έως 5 ετών (n=38)	11,6 (10,4, 12,9)	162 (139, 187)

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες γεωμετρικές (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ και C_{max} με βάση τις εκτιμήσεις post-hoc της φαρμακοκινητικής του πληθυσμού.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Φαρμακολογία ασφαλείας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Η ελτρομβοπάγη δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων σε ποντικούς, αρουραίους ή σκύλους, λόγω της μοναδικής ειδικότητας των υποδοχέων TPO. Επομένως, δεδομένα από αυτά τα ζώα δεν αποτελούν πλήρες πρότυπο για ενδεχόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη φαρμακολογία της ελτρομβοπάγης στον άνθρωπο, συμπεριλαμβανομένων των μελετών αναπαραγωγής και καρκινογένεσης.

Σε τρωκτικά ανιχνεύθηκαν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία καταρράκτες και ήταν δόσο- και χρόνο-εξαρτώμενοι. Στις ≥ 6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και στις 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, παρατηρήθηκε καταρράκτης στους ποντικούς μετά από 6 εβδομάδες και στους αρουραίους μετά από 28 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Στις ≥ 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC, παρατηρήθηκε καταρράκτης στους ποντικούς μετά από 13 εβδομάδες και στους αρουραίους μετά από 39 εβδομάδες χορήγησης της δόσης. Σε μη ανεκτές δόσεις σε νεαρούς αρουραίους πριν τον απογαλακτισμό, που χορηγήθηκαν τις Ημέρες 4-32 (περίπου ισοδύναμες με αυτές ανθρώπου ηλικίας 2-ετών κατά το τέλος της περιόδου χορήγησης), παρατηρήθηκε οφθαλμική θολρότητα (δεν διενεργήθηκε ιστολογική εξέταση) σε

κλινική έκθεση 9 φορές τη μέγιστη ανθρώπινη έκθεση σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Εντούτοις, δεν παρατηρήθηκε καταρράκτης σε νεαρούς αρουραίους στους οποίους χορηγήθηκαν ανεκτές δόσεις στις 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP, με βάση την AUC. Δεν έχει παρατηρηθεί καταρράκτης σε ενήλικες σκύλους μετά από 52 εβδομάδες χορήγησης της δόσης στις 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Τοξικότητα στα νεφρικά σωληνάρια παρατηρήθηκε σε μελέτες διάρκειας μέχρι 14 ημερών σε ποντικούς και αρουραίους, σε εκθέσεις που γενικώς συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα. Τοξικότητα των σωληναρίων παρατηρήθηκε ακόμη σε μελέτη καρκινογένεσης από το στόμα διάρκειας 2 ετών, σε δόσεις των 25, 75 και 150 mg/kg/ημέρα. Οι επιδράσεις ήταν λιγότερο σοβαρές στις χαμηλότερες δόσεις και χαρακτηρίζονταν από φάσμα αναγεννητικών μεταβολών. Η έκθεση στη χαμηλότερη δόση ήταν 1,2 ή 0,8 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 0,6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC. Νεφρικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν στους αρουραίους μετά από 28 εβδομάδες ή στους σκύλους μετά από 52 εβδομάδες σε εκθέσεις 4 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP και 3 και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε εκθέσεις 2 φορές και ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ηπατοκυτταρικός εκφυλισμός ή/και νέκρωση, που συχνά συνοδεύεται από αυξημένα ηπατικά ένζυμα ορού, παρατηρήθηκε στους ποντικούς, τους αρουραίους και τους σκύλους σε δόσεις που συσχετίστηκαν με νοσηρότητα και θνησιμότητα ή ήταν κακώς ανεκτές. Ηπατικές επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν μετά από χρόνια χορήγηση της δόσης στους αρουραίους (28 εβδομάδες) και στους σκύλους (52 εβδομάδες), σε 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ασθενείς με ITP και 3 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε 2 φορές ή ισοδύναμες της κλινικής έκθεσης στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Σε κακώς ανεκτές δόσεις στους αρουραίους και τους σκύλους (> 10 ή 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε > 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC), παρατηρήθηκαν μειωμένοι αριθμοί δικτυοκυττάρων και αναγεννητική ερυθροειδής υπερπλασία μυελού των οστών (μόνο στους αρουραίους) σε βραχυχρόνιες μελέτες. Δεν υπήρξαν επιδράσεις άξιες αναφοράς στη μάζα των ερυθροκυττάρων ή στους αριθμούς των δικτυοκυττάρων μέχρι 28 εβδομάδες στους αρουραίους, 52 εβδομάδες στους σκύλους και 2 έτη στους ποντικούς ή τους αρουραίους στις μέγιστες ανεκτές δόσεις, οι οποίες ήταν 2 έως 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ≤ 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Ενδοστική υπερόστωση παρατηρήθηκε σε μελέτη τοξικότητας διάρκειας 28 εβδομάδων στους αρουραίους σε μη ανεκτή δόση 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές ή 4 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση την AUC). Δεν παρατηρήθηκαν οστικές μεταβολές στους ποντικούς ή τους αρουραίους μετά από ισόβια έκθεση (2 έτη) στις 4 φορές ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC.

Καρκινογένεση και μεταλλαξογένεση

Η ελτρομβοπάγη δεν ήταν καρκινογόνος στους ποντικούς σε δόσεις μέχρι 75 mg/kg/ημέρα ή στους αρουραίους σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα (εκθέσεις μέχρι 4 ή 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Η ελτρομβοπάγη

δεν ήταν μεταλλαξογόνος ή κλαστογόνος σε βακτηριακή δοκιμασία μεταλλάξεων ή σε δύο *in vivo* δοκιμασίες στον αρουραίο (μικροπυρήνας και μη προγραμματισμένη σύνθεση DNA, 10 φορές ή 8 φορές την κλινική έκθεση σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα με βάση τη C_{max}). Στην *in vitro* δοκιμασία λεμφώματος στον ποντικό, η ελτρομβοπάγη ήταν οριακά θετική (< 3 φορές αύξηση της συχνότητας μεταλλάξεων). Αυτά τα *in vitro* και *in vivo* ευρήματα δείχνουν ότι η ελτρομβοπάγη δεν έχει γονοτοξικό κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η ελτρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γονιμότητα του θηλυκού, την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη στους αρουραίους σε δόσεις μέχρι 20 mg/kg/ημέρα (2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή εφήβους ηλικίας 12-17 ετών) ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και ισοδύναμη με την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επίσης, δεν υπήρξε επίδραση στην εμβρυϊκή ανάπτυξη στο κουνέλι σε δόσεις μέχρι 150 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (0,3 έως 0,5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Ωστόσο, στους αρουραίους σε τοξική δόση για τη μητέρα ίση με 60 mg/kg/ημέρα (6 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC), η θεραπεία με ελτρομβοπάγη συσχετίστηκε με εμβρυϊκή θνησιμότητα (αυξημένη απώλεια πριν και μετά από την εμφύτευση), μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος και βάρος κυοφορούσας μήτρας στη μελέτη γονιμότητας του θηλυκού και χαμηλή επίπτωση αυχενικών πλευρών και μειωμένο εμβρυϊκό σωματικό βάρος στη μελέτη εμβρυϊκής ανάπτυξης. Η ελτρομβοπάγη πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος δικαιολογεί τον πιθανό κίνδυνο για το έμβryo (βλ. παράγραφο 4.6). Η ελτρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γονιμότητα του αρσενικού στους αρουραίους σε δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα, την υψηλότερη δόση που δοκιμάστηκε (3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 2 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Στη μελέτη προγεννητικής και μεταγεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, δεν υπήρξαν ανεπιθύμητες ενέργειες στην κύηση, τον τοκετό ή τη γαλουχία θηλυκών αρουραίων F_0 σε δόσεις μη τοξικές για τη μητέρα (10 και 20 mg/kg/ημέρα) και δεν υπήρξαν επιδράσεις στην αύξηση, την ανάπτυξη, τη νευροσυμπεριφορική ή την αναπαραγωγική λειτουργία του απογόνου (F_1). Η ελτρομβοπάγη ανιχνεύθηκε στο πλάσμα όλων των νεογνών αρουραίων F_1 για ολόκληρη την περίοδο δειγματοληψίας των 22 ωρών μετά από τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στις μητέρες F_0 , γεγονός που δείχνει ότι η έκθεση των νεογνών αρουραίων στην ελτρομβοπάγη είναι πιθανή μέσω του θηλασμού.

Φωτοτοξικότητα

In vitro μελέτες με ελτρομβοπάγη δείχνουν ενδεχόμενο κίνδυνο φωτοτοξικότητας. Ωστόσο, σε τρωκτικά δεν υπήρξαν στοιχεία δερματικής φωτοτοξικότητας (10 ή 7 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 5 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC) ή οφθαλμικής φωτοτοξικότητας (≥ 4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ενήλικες ή παιδιατρικούς ασθενείς με ITP στα 75 mg/ημέρα και 3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο σε ασθενείς με HCV στα 100 mg/ημέρα, με βάση την AUC). Επιπλέον, μία κλινική φαρμακολογική μελέτη σε 36 άτομα δεν έδειξε αύξηση της φωτοευαισθησίας μετά από χορήγηση ελτρομβοπάγη 75 mg. Αυτό μετρήθηκε με δείκτη καθυστερημένης φωτοτοξικότητας. Ωστόσο, ο δυνητικός κίνδυνος φωτοαλλεργίας δεν μπορεί να αποκλειστεί καθώς δεν έχει διεξαχθεί ειδική προκλινική μελέτη.

Μελέτες σε νεορά ζώα

Σε μη ανεκτές δόσεις σε ποντικούς πριν από τον απογαλακτισμό, παρατηρήθηκε οφθαλμική θολερότητα. Σε ανεκτές δόσεις δεν παρατηρήθηκε οφθαλμική θολερότητα (βλ. παραπάνω υποπαράγραφο «Φαρμακολογία ασφάλειας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης»). Συμπερασματικά, λαμβάνοντας υπόψη τα περιθώρια έκθεσης με βάση την AUC, δεν μπορεί να αποκλειστεί ο κίνδυνος καταρράκτη σχετιζόμενου με την ελτρομβοπάγη σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Δεν υπάρχουν ευρήματα σε νεαρούς αρουραίους που να καταδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο τοξικότητας με τη θεραπεία με ελτρομβοπάγη σε παιδιατρικούς ασθενείς έναντι ενηλίκων ασθενών με ΙΤΡ.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Eltrombopag/Teva 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 101) (E460(i))

Μαννιτόλη (E421)

Ποβιδόνη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 102) (E460(i))

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Β)

Πυρίτιο κolloειδες άνυδρο

Τάλκης (E553b)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Eltrombopag/Teva 50 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Πυρήνας δισκίου

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 101) (E460(i))

Μαννιτόλη (E421)

Ποβιδόνη

Κυτταρίνη μικροκρυσταλλική (PH 102) (E460(i))

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο (Τύπου Β)

Πυρίτιο κolloειδες άνυδρο

Τάλκης (E553b)

Μαγνήσιο στεατικό

Επικάλυψη δισκίου

Υπρομελλόζη (E464)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Πολυαιθυλενογλυκόλη (E1521)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

Οξείδιο του σιδήρου ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κυψέλες αλουμινίου (OPA/Alu/PVC) με φύλλο ώθησης αλουμινίου σε κουτί που περιέχει 14, 28, 30, 84 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Κυψέλες μονάδων δόσεων αλουμινίου (OPA/Alu/PVC) με φύλλο ώθησης αλουμινίου σε κουτί που περιέχει 14x1, 28x1, 30x1, 84x1 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Teva GmbH
Graf-Arco-Str.3
89079 Ulm
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 60689/26.05.2025 (25 mg)
60690/26.05.2025 (50 mg)

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26/05/2025
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Ελλάδα: 05/2025

Τρόπος διάθεσης

Περιορισμένη ιατρική συνταγή από ειδικό ιατρό και παρακολούθηση κατά την διάρκεια της αγωγής

Τιμές πώλησης

ELTROMBOPAG/TEVA F.C.TAB 25MG/TAB BT X 28 TABS ΣΕ BLISTER OPA/ALU/PVC

Τιμή Παραγωγού: 453,64 €, Χονδρική Τιμή: 460,44 €, Λιανική Τιμή: 531,99 €

ELTROMBOPAG/TEVA F.C.TAB 50MG/TAB BT X 28 TABS ΣΕ BLISTER OPA/ALU/PVC

Τιμή Παραγωγού: 910,16 €, Χονδρική Τιμή: 923,81 €, Λιανική Τιμή: 1033,10 €

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"

MULTI-GR-NP-00049, 07/2025