

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гелтро 25 mg филмирани таблетки
Geltro 25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин (eltrombopag olamine), еквивалентен на 25 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Помощни вещества с известно действие
Всяка филмирана таблетка съдържа 29,70 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

Бяла, кръгла, двойно изпъкнала, с вдлъбнатини от двете страни, филмирана таблетка, с диаметър 10,7 mm.

Таблетките могат да се разделят на равни половини.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гелтро е показан за лечение на възрастни пациенти с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), които не се повлияват от друго лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Гелтро е показан за лечение на педиатрични пациенти на възраст на и над 1 година с първична имунна тромбоцитопения (ИТП), продължаваща 6 месеца или повече след поставяне на диагнозата, които не се повлияват от други лечения (напр. кортикостероиди, имуноглобулини) (вж. точки 4.2 и 5.1).

Гелтро е показан за лечение на тромбоцитопения при възрастни пациенти с хронична инфекция с вируса на хепатит С (HCV), при които степента на тромбоцитопения е основният фактор, който възпрепятства започването или ограничава възможността да се поддържа оптимална интерферон-базирана терапия (вж. точки 4.4 и 5.1).

Гелтро е показан при възрастни пациенти с придобита тежка апластична анемия (ТАА), които или не са се повлияли от предшестваща имunosупресивна терапия или са имали интензивно предшестващо лечение и са неподходящи за трансплантация на хемопоетични стволови клетки (вж

Имунна (първична) тромбоцитопения

Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг за постигане и поддържане на брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Коригирането на дозата е според отговора, определен от броя на тромбоцитите. Елтромбопаг не трябва да се използва за нормализиране на тромбоцитния брой. В клинични проучвания, броят на тромбоцитите обикновено се повишава в рамките на 1 до 2 седмици след започване на лечение с елтромбопаг и намалява в рамките на 1 до 2 седмици след спирането му.

Възрастни и педиатрична популация на възраст от 6 до 17 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-югоизточноазиатски произход, прилагането на елтромбопаг трябва да се започне с намалена доза от 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация на възраст от 1 до 5 години

Препоръчителната начална доза елтромбопаг е 25 mg веднъж дневно.

Проследяване и корекция на дозата

След започване на лечение с елтромбопаг, дозата трябва да се коригира, за да се постигне и да се поддържа брой на тромбоцитите $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, което е необходимо за намаляване на риска от кървене. Да не се надвишава дневна доза от 75 mg.

По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг трябва да се коригира въз основа на броя на тромбоцитите, както е посочено в Таблица 1. По време на лечение с елтромбопаг пълната кръвна картина (ПКК), включително броя на тромбоцитите и натrivка от периферна кръв, трябва да се изследва всяка седмица до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ за най-малко 4 седмици). След това ПКК, включително броя на тромбоцитите и натrivка от периферна кръв, трябва да се изследва всеки месец.

Таблица 1 Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с ИТП

Брой на тромбоцитите	Коригиране на дозата или отговор
$< 50\ 000/\mu\text{l}$ след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимална доза 75 mg/дневно*.
$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ до $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг и/или едновременно лечение за ИТП за поддържане на такива тромбоцитни нива, които спират или намаляват кървенето.
$> 150\ 000/\mu\text{l}$ до $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата*.
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Спрете приема на елтромбопаг; проследявайте броя на тромбоцитите два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите достигне до $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg.

* При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг през ден, дозата се повишава на 25 mg веднъ

клиничните нужди, за да се избегне прекомерно повишаване на броя на тромбоцитите по време на лечение с елтромбопаг.

Необходимо е да се изчака най-малко 2 седмици, за да се види ефектът от всяка корекция на дозата върху повлияването на тромбоцитите при пациента, преди да обмислите друга корекция на дозата.

Стандартната корекция на дозата на елтромбопаг, независимо дали се повишава или намалява, трябва да е с 25 mg веднъж дневно.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 4 седмици на терапия с елтромбопаг в доза 75 mg веднъж дневно, броят на тромбоцитите не се е повишил до нива, които са достатъчни за спиране на клинично значимо кървене.

Пациентите трябва да бъдат периодично клинично оценявани и решението за продължаване на лечението трябва да се вземе от лекуващия лекар индивидуално за всеки пациент. При пациенти, които не са спленектомирани, оценяването трябва да включва и съпоставка спрямо спленектомия. След прекъсване на лечението е възможна повторна поява на тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С (HCV)

Когато елтромбопаг се прилага в комбинация с противовирусни лекарствени продукти, трябва да се направи справка с пълната кратка характеристика на съответния едновременно прилаган лекарствен продукт, за съответните подробни данни за безопасност или противопоказания.

В клинични проучвания броят на тромбоцитите обикновено започва да се повишава в рамките на 1 седмица след започване на елтромбопаг. Целта на лечението с елтромбопаг трябва да бъде постигане на минимално ниво на броя на тромбоцитите, необходимо за започване на противовирусна терапия, при спазване на препоръките на клиничната практика. По време на противовирусната терапия, целта на лечението е да се запази броят на тромбоцитите на ниво, което предотвратява риска от усложнения, вследствие на кървене, обикновено около 50 000/ μ l-75 000/ μ l. Трябва да се избягва брой на тромбоцитите >75 000/ μ l. Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг, необходима за постигане на целите. Коригирането на дозата се основава на отговора, определен от броя на тромбоцитите.

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да започне с доза 25 mg веднъж дневно. Не се налага коригиране на дозата за пациенти с HCV от източно-/югоизточноазиатски произход или пациенти с леко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Проследяване и корекция на дозата

Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира с по 25 mg на всеки 2 седмици при необходимост за достигане на таргетния брой тромбоцити, необходим за започване на противовирусна терапия. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица преди започване на противовирусна терапия. При започването ѝ броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното коригиране на дозата на елтромбопаг (вж. Таблица 2).

По време на противовирусна терапия, дозата на елтромбопаг трябва да се коригира според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон, поради намаляване на броя на тромбоцитите, което може да изложи пациентите на риск от кървене (в

Таблица 2 Кориждане на дозата на елтромбопаг при пациенти с HCV по време на противовирусна терапия

Брой тромбоцити	Кориждане на дозата или отговор
<50 000/ μ l след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимум 100 mg/дневно.
$\geq$ 50 000/ μ l до $\leq$ 100 000/ μ l	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг според необходимостта, за да се избегне намаляване на дозата на пегинтерферон.
>100 000/ μ l до $\leq$ 150 000/ μ l	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата*.
>150 000/ μ l	Спрете приема на елтромбопаг; повишете честотата на проследяване на броя на тромбоцитите на два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите е $\leq$ 100 000/ μ l, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg*.

- * За пациенти, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли повторно започване на терапията с 25 mg през ден.
- ♦ При започване на противовирусна терапия броят на тромбоцитите може да намалее, така че трябва да се избягва незабавното намаляване на дозата на елтромбопаг.

Прекъсване на лечението

Лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако след 2 седмици на терапия с елтромбопаг при доза 100 mg, броят на тромбоцитите не е достигнал нива, които са необходими за започване на противовирусна терапия.

Лечението с елтромбопаг трябва да се спре при прекъсване на противовирусната терапия, освен ако няма други основания. Прекомерното повишаване на броя на тромбоцитите или значими патологични отклонения в стойностите на чернодробните показатели също налагат прекъсване на лечението.

Тежка апластична анемия

Начална схема на прилагане

Лечението с елтромбопаг трябва да се започне с доза 50 mg веднъж дневно. При пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). Лечението не трябва да бъде започвано, когато пациентът има цитогенетични аномалии на 7-ма хромозома.

Проследяване и корекция на дозата

Постигането на хематологичен отговор изисква постепенно титриране на дозата, обикновено до 150 mg и може да отнеме до 16 седмици след започване на елтромбопаг (вж. точка 5.1). Дозата на елтромбопаг трябва да се коригира, като се повишава с 50 mg на всеки 2 седмици, според нуждите за постигане на прицелен брой на тромбоцитите $\geq$ 50 000/ μ l. При пациентите, приемащи 25 mg веднъж дневно, дозата трябва да се повиши на 50 mg дневно, преди да започнете да повишавате дозата с 50 mg. Не трябва да се превишава дневна доза от 150 mg. По време на лечението с елтромбопаг трябва да се следят редовно хематологичните и чернодробните показатели и дозата на елтромбопаг да се коригира въз

Таблица 3 Коригиране на дозата на елтромбопаг при пациенти с тежка апластична анемия

Брой на тромбоцитите	Коригиране на дозата или отговора
<50 000/ μ l след най-малко 2 седмици терапия	Повишете дневната доза с 50 mg до максимална доза 150 mg/дневно. При пациенти, приемащи 25 mg веднъж дневно повишете дозата до 50 mg дневно преди да повишите дозата с 50 mg.
$\geq 50\,000/\mu$ l до $\leq 150\,000/\mu$ l	Използвайте най-ниската доза на елтромбопаг за поддържане на такива тромбоцитни нива.
$>150\,000/\mu$ l до $\leq 250\,000/\mu$ l	Намалете дневната доза с 50 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата.
$>250\,000/\mu$ l	Спрете приема на елтромбопаг най-малко за една седмица. Когато броят на тромбоцитите достигне до $\leq 100\,000/\mu$ l, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 50 mg.

Намаляване на дозата при респондери с повлияване на трите клетъчни линии (бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити)

При пациенти, които постигнат лечебен отговор по отношение на трите клетъчни линии, включително хемотрансфузионна независимост, продължаваща най-малко 8 седмици: дозата на елтромбопаг може да се намали с 50%.

Ако броят на кръвните клетки остане стабилен след 8 седмици при прилагане на намалената доза, приемът на елтромбопаг трябва да се спре и да се следи броят на кръвните клетки. Ако броят на тромбоцитите спадне $<30\,000/\mu$ l, хемоглобинът спадне <9 g/dl или абсолютният брой на неутрофилите (ANC) $<0,5 \times 10^9/l$, започнете отново приема на елтромбопаг в предишната ефективна доза.

Прекъсване на лечението

При липса на хематологичен отговор след 16 седмици лечение с елтромбопаг, лечението трябва да се спре. Ако се открият нови цитогенетични аномалии, трябва да се прецени, дали е подходящо приемът на елтромбопаг да продължава (вж. точки 4.4 и 4.8). Прекомерното повлия

Не се налага корекция на дозата при тромбоцитопенични пациенти с хроничен HCV и леко чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≤ 6). Пациентите с хроничен HCV и пациентите с тежка апластична анемия и чернодробно увреждане трябва да започнат лечението с елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациентите с чернодробно увреждане, след започване на лечение с начална доза елтромбопаг, трябва да има интервал от 2 седмици преди повишаване на дозата.

Съществува повишен риск от нежелани събития, включително чернодробна декомпенсация и тромбоемболични събития (ТЕС), при тромбоцитопенични пациенти с напреднало хронично чернодробно заболяване, лекувани с елтромбопаг или в подготовка за инвазивна процедура, или при HCV пациенти на противовирусна терапия (вж. точки 4.4 и 4.8).

Старческа възраст

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП на възраст 65 години и повече и липсва клиничен опит при пациенти с ИТП на възраст над 85 години. В клиничните проучвания на елтромбопаг като цяло не са наблюдавани клинично значими разлики в безопасността на елтромбопаг между пациентите на възраст най-малко 65 години и по-млади пациенти. В други клинични съобщения не се установяват разлики в повлияването между пациентите в старческа възраст и по-младите пациенти, но не може да се изключи по-голяма чувствителност на някои по-възрастни индивиди (вж. точка 5.2).

Съществуват ограничени данни за употребата на елтромбопаг при пациенти с HCV и ТАА на възраст над 75 години. При тези пациенти се изисква повишено внимание (вж. точка 4.4).

Пациенти от източно-/югоизточноазиатски произход

При възрастни и педиатрични пациенти с източно-/югоизточноазиатски произход, включително тези с чернодробно увреждане, лечението с елтромбопаг трябва да започне с намалена доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2).

Трябва да продължи проследяването на броя на тромбоцитите при пациента и да се следват стандартните критерии за допълнително коригиране на дозата.

Педиатрична популация

Гелтро не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 1 година с ИТП поради недостатъчно данни за безопасност и ефикасност. Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при деца и юноши (<18 години) с тромбоцитопения, свързана с хроничен HCV или ТАА, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При тромбоцитопенични пациенти с HCV и с напреднало хронично чернодробно заболяване, дефинирано от ниски нива на албумин ≤ 35 g/l или модел за краен стадий на чернодробно заболяване (model for end stage liver disease, MELD) скор ≥ 10 , съществува повишен риск от нежелани реакции, включително потенциална чернодробна декомпенсация с летален изход и тромбоемболични събития, когато са на лечение с елтромбопаг в комбинация с интерферон-базирана терапия. Освен това, ползите от лечението при тези пациенти по отношение на дял пациенти, постигнали траен вирусологичен отговор (SVR), в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤ 35 g/l), в сравнение с цялата групата. Лечението с елтромбопаг при тези пациенти трябва да се започва само от лекари с опит в лечението на напреднал HCV и само, когато рискът от тромбоцитопения или спиране на противовирусната терапия налага намеса. Ако лечението се смята за клинично показано, тези пациенти трябва да бъдат внимателно проследявани.

Комбиниране с директно действащи противовирусни средства

Не са установени безопасността и ефикасността при комбиниране с директно действащи противовирусни средства, одобрени за лечение на хронична инфекция с вируса на хепатит С.

Риск от хепатотоксичност

Приложението на елтромбопаг може да предизвика нарушаване на чернодробната функция и тежка хепатотоксичност, която да бъде животозастрашаваща (вж. точка 4.8).

Серумните аланин аминотрансфераза (ALT), аспартат аминотрансфераза (AST) и билирубин трябва да се изследват преди започване на лечение с елтромбопаг, на всеки 2 седмици по време на фазата на корекция на дозата и веднъж месечно след установяване на постоянна доза.

Елтромбопаг инхибира UGT1A1 и OATP1B1, което може да доведе до индиректна хипербилирубинемия. При повишен билирубин, трябва да се направи фракциониране. Серумните чернодробни показатели, показващи патологични промени, трябва да се оценят с повторно изследване след 3 до 5 дни. Ако патологичните промени се потвърдят, серумните чернодробни показатели трябва да се проследяват, докато патологичните резултати се нормализират, стабилизират или се върнат към изходните нива. Приемът на елтромбопаг трябва да се прекъсне, ако нивата на ALT се повишат (≥ 3 пъти горната граница на нормата [x Г

на елтромбопа

клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с начална доза на елтромбопаг 50 mg/ден (увеличавана на всеки 2 седмици до максимална доза 150 mg/ден) (ELT112523), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 17,1% от възрастните пациенти [7/41 (като 4 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Медианата на времето от началото на приема на проучваното лекарство до появата на цитогенетични нарушения е 2,9 месеца.

В клиничното проучване при рефрактерна ТАА фаза II с елтромбопаг в доза 150 mg/ден (със съответните промени в зависимост от расата или възрастта) (ELT116826), нови цитогенетични нарушения се наблюдават при 22,6% от възрастните пациенти [7/31 (като 3 от тях имат промени в 7-ма хромозома)]. Всички 7 пациенти имат нормална цитогенетика на изходно ниво. Шест пациенти имат цитогенетични нарушения на 3-ия месец от лечението с елтромбопаг и един пациент има цитогенетични нарушения на 6-ия месец.

В клинични проучвания на елтромбопаг при ТАА, при 4% от пациентите (5/133) е диагностициран МДС. Медианата на времето до диагнозата е 3 месеца след започване на лечението с елтромбопаг.

При пациентите с ТАА, които не са се повлияли или са имали интензивна предшестваща имуносупресивна терапия, се препоръчва изследване на костния мозък чрез аспирация за цитогенетика преди започване на лечението с елтромбопаг, на 3-ия месец от лечението и 6 месеца по-късно. При установяване на нови цитогенетични нарушения, трябва да се прецени дали е подходящо продължаване на лечението с елтромбопаг.

Очни промени

Катаракта е наблюдавана в токсикологични проучвания на елтромбопаг при гризачи (вж. точка 5.3). В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на лечение с интерферон (n=1439) е съобщавано за прогресия на предшестваща катаракта или за новопоявила се катаракта при 8% в групата на елтромбопаг и 5% в плацебо групата. Ретинални кръвоизливи, главно Степен 1 или 2, са съобщавани при HCV пациенти на лечение с интерферон, рибавирин и елтромбопаг (2% в групата на елтромбопаг и 2% в плацебо групата). Появявали са се кръвоизливи на повърхността на ретината (преретинални), под ретината (субретинални) или в самата ретина. Препоръчва се редовно офталмологично проследяване на пациентите.

Удължаване на QT/QTc интервала

Проучване за QTc интервала при здрави доброволци, приемащи 150 mg елтромбопа

Съдържание на манитол

Този лекарствен продукт съдържа манитол, който може да има слабо изразено слабително действие.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Въздействие на елтромбопаг върху други лекарствени продукти

HMG CoA редуктазни инхибитори

Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 5 дни с еднократна доза от 10 mg росувастатин, субстрат на OATP1B1 и BCRP, на 39 здрави възрастни е повишило плазмения C_{max} на росувастатин със 103% (90% доверителен интервал [CI]: 82%, 126%) и $AUC_{0-\infty}$ с 55% (90% CI: 42%, 69%). Взаимодействия се очакват и с други HMG-CoA редуктазни инхибитори, включително аторвастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин и симвастатин. Трябва да се обмисли намаляване на дозата на статините при едновременно приложение с елтромбопаг и внимателно да се следи за нежелани реакции, свързани с приложението на статини (вж. точка 5.2).

Субстрати на OATP1B1 и BCRP

Едновременното приложение на елтромбопаг и субстрати на OATP1B1 (напр. метотрексат) и BCRP (напр. топотекан и метотрексат) трябва да става с повишено внимание (вж. точка 5.2).

Субстрати на цитохром P450

При проучвания с човешки чернодробни микrozоми, елтромбопаг (до 100 μ M) не е показал *in vitro* инхибиране на CYP450 ензимите 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 и 4A9/11, но е бил инхибитор на CYP2C8 и CYP2C9, измерено с помощта на паклитаксел и диклофенак като пробни субстрати. Приложението на 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 7 дни при 24 здрави доброволци от мъжки пол не е инхибирано или индуцирано метаболизма на пробните субстрати за 1A2 (кофеин), 2C19 (омепразол), 2C9 (флурбипрофен) или 3A4 (мидазолам) при хора. Не се очакват клинично значими взаимодействия при едновременно приложение на елтромбопаг и субстрати на CYP450 (вж. точка 5.2).

Хран

