КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта: Приложение 1
Към Рег. № 20240106/07/08
Разрешение №
BG/MA/MP - 72996-8 / 28-09-2026
Одобрение № /

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Тосиета 25 mg филмирани таблетки
Tocieta 25 mg film-coated tablets

Тосиета 50 mg филмирани таблетки
Tocieta 50 mg film-coated tablets

Тосиета 75 mg филмирани таблетки
Tocieta 75 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Тосиета 50 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин (eltrombopag olamine), еквивалентен на 50 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Тосиета 75 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа елтромбопаг оламин (eltrombopag olamine), еквивалентен на 75 mg елтромбопаг (eltrombopag).

Помощно вещество с известно действие

Тосиета 25 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 58 mg изомалт.

Тосиета 50 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 117 mg изомалт.

Тосиета 75 mg филмирани таблетки
Всяка филмирана таблетка съдържа 175 mg изомалт.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6. 1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Тосиета 25 mg филмирани таблетки
Тъморозова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "II" от едната страна и с диаметър приблизително 8 mm.

Тосиета 50 mg филмирани таблетки
Розова, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "III" от едната страна и с диаметър приблизително 10 mm.

Тосиета 75 mg филмирани таблетки
Червена до кафява, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с вдлъбнато релефно означение "IV" от едната страна и с диаметър приблизително 12 mm.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Тосиета 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).

Тосиета 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).

Тосиета 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).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с елтромбопаг трябва да се започва и наблюдава от лекар с опит в лечението на хематологични заболявания или на хроничен хепатит С и неговите усложнения.

Дозировка

Схемите на прилагане на елтромбопаг трябва да се индивидуализират според броя на тромбоцитите при отделния пациент. Целта на лечението с елтромбопаг не трябва да бъде нормализиране на броя на тромбоцитите.

Елтромбопаг се предлага под формата на прах за перорална суспензия под други търговски марки. Прахът за перорална суспензия може да доведе до по-висока експозиция на елтромбопаг, отколкото таблетната форма (вж. точка 5.2). При преминаване от таблетната форма към пероралната суспензия и обратно, броят на тромбоцитите трябва да се следи всяка седмица в продължение на 2 седмици.

Имунна (първична) тромбоцитопения
Трябва да се използва най-ниската доза елтромбопаг за постигане и поддържане на брой на тромбоцитите ≥50 000/μl. 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 ≥50 000/μl, което е необходимо за намаляване на риска от кървене. Да не се надвишава дневна доза от 75 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 натривка от периферна кръв, трябва да се изследва всяка седмица до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой (≥50 000/μl за най-малко 4 седмици). След това ПКК, включително броя на тромбоцитите и натривка 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/μl след най-малко 2 седмици лечение	Повишете дневната доза с 25 mg до максимална доза 75 mg/дневно*.
≥50 000/μl до ≤150 000/μl	Използвайте най-ниската доза елтромбопаг и/или едновременно лечение за ИТП за поддържане на такива тромбоцитни нива, които спират или намаляват кървенето.
>150 000/μl до ≤250 000/μl	Намалете дневната доза с 25 mg. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефекта и да прецените последващи корекции на дозата♦.
>250 000/μl	Спрете приема на елтромбопаг; проследявайте броя на тромбоцитите два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите достигне до ≤100 000/μl, започнете терапията отново при дневна доза, намалена с 25 mg.

* При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг през ден, дозата се повишава на 25 mg веднъж дневно.

♦ При пациентите, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно, трябва да се обмисли или приемът на 12,5 mg веднъж дневно или приемът на 25 mg през ден.

Елтромбопаг може да се прилага като допълнение към други лекарствени продукти за ИТП. Схемата на прилагане на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП трябва да се променя според 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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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/µl-75 000/µl. Трябва да се избягва брой на тромбоцитите >75 000/µl. 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 (вж. Таблица 2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица по време на противовирусната терапия до постигане на стабилно ниво на тромбоцитния брой, обикновено около 50 000-75 000/µl. След това всеки месец трябва да се правят ПКК, включително брой на тромбоцитите и натривка от периферна кръв. Трябва да се обмисли намаляване на дневната доза с 25 mg, ако броят на тромбоцитите надвишава необходимия прицелен брой. Препоръчва се да се изчака в продължение на 2 седмици, за да се оцени ефектът и да се преценят последващи корекции на дозата.

Не трябва да се превишава доза от 100 mg елтромбопаг веднъж дневно.

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

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

* За пациенти, приемащи 25 mg елтромбопаг веднъж дневно,

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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.

Специални популации

Бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане
Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точка 4.4).

Ако приложението на елтромбопаг се смята за необходимо при ИТП пациенти с чернодробно увреждане, началната доза трябва да бъде 25 mg веднъж дневно (вж. точка 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане дозата може да бъде повишавана най-рано 3 седмици след започване на лечението.

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 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 (TEC), 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 Н[illegible]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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
Елтромбопаг 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, не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Перорално приложение.
Таблетките трябва да се приемат най-малко два часа преди или четири часа след продукти, съдържащи поливалентни катиони (напр. желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк), като антиациди, млечни продукти (или други храни, съдържащи калций) или хранителни добавки с минерали (вж. точки 4.5 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към елтромбопаг или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

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

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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 [хГГН] при пациенти с нормална чернодробна функция или ≥3 х повече от изходното ниво или >5 хГГН, което от двете е по-ниско, при пациенти с повишени нива на трансаминазите преди започване на лечението) и са:

- прогресиращи или
- персистиращи за ≥4 седмици, или
- съпътствани от повишен директен билирубин, или
- съпътствани от клинични симптоми на чернодробно увреждане или данни за чернодробна декомпенсация.

Необходимо е повишено внимание, когато се прилага елтромбопаг при пациенти с чернодробно заболяване. При пациенти с ИТП и ТАА, трябва да се използва по-ниска начална доза елтромбопаг. Необходимо е внимателно проследяване, когато се прилага при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 4.2).

<u>Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)</u>
Чернодробна декомпенсация при пациенти с хроничен хепатит С: необходимо е проследяване на пациентите с ниски нива на албумин (≤35 g/l) или с изходни стойности на MELD скала ≥10.

Пациентите с хроничен HCV с цироза на черния дроб може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В две контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) настъпва по-често в рамото на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамото (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (≤35 g/l) или с изходен MELD скор ≥10, е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани реакции с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Освен това, при тези пациенти ползите от лечението по отношение на дял пациенти постигнали SVR, в сравнение с плацебо, са умерени (особено при тези с изходно ниво на албумин ≤35 g/l), в сравнение с цялата група. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете.

Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация. Трябва да се направи справка със съответната кратка характеристика на интерферон за критериите за спиране на лечението. Ако поради чернодробна декомпенсация, приемът на противовирусна терапия се преустанови, лечението с елтромбопаг трябва да се спре.

<u>Тромботични/тромбоемболични усложнения</u>
В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV на интерферон-базирана терапия (n=1439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Съобщаваните тромботични/тромбоемболични усложнения са включвали венозни и артериални събития. По-голямата част от ТЕС не са били сериозни и са преминали до края на проучването. Най-честото ТЕС в двете групи на лечение е било тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% при плацебо). Не е наблюдавана определена времева връзка между началото на лечението и ТЕС. Пациентите

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

с ниски нива на албумин (≤35 g/l) или MELD скор ≥10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст ≥60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите. Елтромбопаг трябва да се прилага при тези пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на ТЕС.

Установено е, че рискът от ТЕС е повишен при пациенти с хронични чернодробни заболявания (ХЧЗ), лекувани със 75 mg елтромбопаг веднъж дневно за 2 седмици при подготовка за инвазивни процедури. Шест от 143 (4%) възрастни пациенти с ХЧЗ на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС (всички на порталната венозна система), а в плацебо групата двама от 145 (1%) пациенти са получили ТЕС (един на порталната венозна система и един миокарден инфаркт). Пет от 6-те пациента на лечение с елтромбопаг са получили тромботичното усложнение при брой на тромбоцитите >200 000/μl и в рамките на 30 дни след прием на последната доза елтромбопаг. Елтромбопаг не е показан за лечение на тромбоцитопения при пациенти с хронично чернодробно заболяване при подготовка за инвазивни процедури.

В клинични проучвания с елтромбопаг при ИТП, тромбоемболични събития са наблюдавани при нисък и нормален брой на тромбоцитите. Елтромбопаг трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболизъм, включително, но не само, наследствени (напр. фактор V Leiden) или придобити рискови фактори (напр. дефицит на АТIII, антифосфолипиден синдром), напреднала възраст, пациенти с дълги периоди на обездвижване, злокачествени заболявания, контрацептиви и хормонозаместителна терапия, хирургична интервенция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно и трябва да се обмисли намаляване на дозата или прекъсване на лечението с елтромбопаг, ако броят на тромбоцитите надвиши таргетните нива (вж. точка 4.2). Съотношението полза/риск трябва да се вземе предвид при пациенти с риск от ТЕС с каквато и да е етиология.

Няма установен случай на ТЕС в клинично проучване при рефрактерна ТАА, независимо от това, рискът за настъпване на такива събития не може да се изключи в тази пациентска популация поради малкия брой пациенти с експозиция. Тъй като най-високата разрешена за употреба доза е показана при пациенти с ТАА (150 mg/ден) и поради характера на реакцията, може да се очакват ТЕС в тази пациентска популация.

Елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП с чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена. Когато лечението с елтромбопаг се сметне за подходящо, е необходимо повишено внимание при назначаването му на пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.8).

<u>Кървене след прекъсване на лечението с елтромбопаг</u>
След прекъсване на лечението с елтромбопаг е възможна повторна поява на тромбоцитопения. След прекъсване на елтромбопаг, при повечето пациенти броят на тромбоцитите се връща на изходното ниво в рамките на 2 седмици, което повишава риска от кървене и в някои случаи може да доведе до хеморагии. Този риск е повишен, ако лечението с елтромбопаг се прекъсне при прием на антикоагуланти или антитромботични средства. Препоръчва се при прекъсване на лечението с елтромбопаг да се започне отново лечение за ИТП според настоящите консенсуси за лечение. Допълнителните медицински мерки могат да включват спиране на антикоагулантната и/или антитромботичната терапия, антагонизиране на антикоагулацията или вливане на тромбоцити. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява всяка седмица за 4 седмици след прекъсване на лечението с елтромбопаг.

В клинични проучвания при HCV е съобщавана по-висока честота на гастроинтестинално кървене, включително сериозни случаи и случаи с летален изход, след спиране на пегинтерферон, рибавирин и елтромбопаг. След спиране на лечението, пациентите трябва да се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

проследяват за признаци или симптоми на гастроинтестинално кървене.

Образуване на ретикулин в костния мозък и риск от костномозъчна фиброза
Елтромбопаг може да повиши риска от образуване или прогресия на ретикулинови влакна в костния мозък. Важността на тази находка, както и при други агонисти на тромбопоетиновия рецептор (TPO-R), все още не е установена.

Преди започване на лечение с елтромбопаг, натривката от периферна кръв трябва да се изследва внимателно, за да се установят изходните патологични промени в клетъчната морфология. След установяване на постоянна доза елтромбопаг всеки месец трябва да се прави пълна кръвна картина (ПКК) с диференциално броене (ДКК). Ако се наблюдават незрели или диспластични клетки, трябва да се изследва натривка от периферна кръв за нови или влошени морфологични промени (напр. капковидни или ядрени еритроцити, незрели бели кръвни клетки) или цитопения(и). Ако пациентът развие нови морфологични промени или цитопения(и), или те се влошат, лечението с елтромбопаг трябва да се прекъсне и да се обмисли биопсия на костен мозък, включително и оцветяване за фиброза.

Прогресия на съществуващи миелодиспластични синдроми (МДС)
Съществува теоретичен риск, че агонистите на TPO-R може да стимулират прогресията на съществуващи хематологични злокачествени заболявания като МДС. Агонистите на TPO-R са растежни фактори, които водят до експанзия и диференциация на тромбопоетичните прогениторни клетки и образуване на тромбоцити. TPO-R се експресира главно на повърхността на клетките от миелоидната линия.

При клинични проучвания с агонист на TPO-R при пациенти с МДС, са наблюдавани случаи на преходно повишаване на броя на бластните клетки и са докладвани случаи на прогресия на МДС до остра миелоидна левкемия (ОМЛ).

Диагнозата ИТП или ТАА при възрастни и пациенти в старческа възраст трябва да се потвърди чрез изключване на други клинични единици, проявяващи се с тромбоцитопения, по-специално диагнозата МДС трябва да бъде изключена. Трябва да се обмисли извършване на костно-мозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и по време на лечението, особено при пациенти на възраст над 60 години, при пациенти със системни симптоми или при необичайни признаци, като повишен брой периферни бластни клетки.

Ефикасността и безопасността на елтромбопаг не са установени при лечение на тромбоцитопения в резултат на МДС. Елтромбопаг не трябва да се използва извън клиничните проучвания за лечение на тромбоцитопения, в резултат на МДС.

Цитогенетични нарушения и прогресия до МДС/ОМЛ при пациенти с ТАА
Известно е, че при пациентите с ТАА възникват цитогенетични нарушения. Не е известно дали елтромбопаг повишава риска от възникване на цитогенетични нарушения при пациентите с ТАА. В 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.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

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=1 439) 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 елтромбопаг дневно, не е показало клинично значим ефект върху сърдечната реполяризация. Удължаване на QTc интервала е съобщено в клинични проучвания при пациенти с ИТП и тромбоцитопенични пациенти с HCV. Клиничната значимост на тези случаи на удължаване на QTc интервала не е известна.

Загуба на отговор към елтромбопаг

Загуба на отговор или невъзможност да се поддържа тромбоцитен отговор при лечение с елтромбопаг в рамките на препоръчителната доза, налага изследване на подлежащите фактори, включително и повишено ниво на ретикулин в костния мозък.

Педиатрична популация

Описаните по-горе предупреждения и предпазни мерки при ИТП се отнасят и за педиатричната популация.

Интерференция с лабораторни тестове

Елтромбопаг е силно оцветен и поради тази причина е възможно да интерферира с някои лабораторни тестове. Съобщава се за промяна в цвета на серума и интерфериране с тестовете за определяне на общия билирубин и креатинина при пациенти, приемащи елтромбопаг. Ако лабораторните резултати и клиничното наблюдение не си съответстват, повторното изследване с друг метод може да помогне за определяне на валидността на резултатите.

Помощни вещества

Изомалт

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза не трябва да приемат това лекарство.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на филмирана таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

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 Cmax 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 микрозоми, елтромбопаг (до 100 μM) 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 инхибирало или индуцирало 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).

HCV протеазни инхибитори
Не се изисква коригиране на дозата, когато елтромбопаг се прилага едновременно с телапревир или боцепревир. Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с телапревир 750 mg на 8 часа не променя плазмената експозиция на телапревир.

Едновременното приложение на единична доза елтромбопаг 200 mg с боцепревир 800 mg на 8 часа не променя плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на боцепревир, но увеличава Cmax с 20% и намалява Cmin с 32%. Клиничното значение на намаляването на Cmin не е установено, препоръчва се засилено клинично и лабораторно проследяване за HCV супресия.

Въздействие на други лекарствени продукти върху елтромбопаг

Циклоспорин
Наблюдава се понижение на експозицията на елтромбопаг при едновременно прилагане с 200 mg и 600 mg циклоспорин (BCRP инхибитор). Едновременното приложение с 200 mg циклоспорин понижава Cmax и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 25% и с 18%. Едновременното приложение с 600 mg циклоспорин понижава Cmax и $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг съответно с 39% и с 24%. Позволява се коригиране на дозата на елтромбопаг по време на лечението в зависимост от броя на тромбоцитите на пациента (вж. точка 4.2). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява поне веднъж седмично в продължение на 2 до 3 седмици, когато елтромбопаг се прилага едновременно с циклоспорин. Може да е необходимо повишаване на дозата на елтромбопаг въз основа на броя на тромбоцитите.

Поливалентни катиони (образуване на хелати)
Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк. Приложението на единична доза 75 mg елтромбопаг с антиацида

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

съдържащ поливалентен катион (1 524 mg алуминиев хидроксид и 1 425 mg магнезиев карбонат) намалява плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 70% (90% CI: 64%, 76%) и Cmax със 70% (90% CI: 62%, 76%). Елтромбопаг трябва да се приема поне два часа преди или четири часа след приема на антиациди, млечни продукти или хранителни добавки с минерали, съдържащи поливалентни катиони, за да се избегне значително намаляване на абсорбцията на елтромбопаг поради образуване на хелати (вж. точки 4.2 и 5.2).

Лопинавир/ритонавир
Едновременното приложение на елтромбопаг с лопинавир/ритонавир може да доведе до намаляване на концентрацията на елтромбопаг. Едно проучване при 40 здрави доброволци е показало, че едновременното приложение на единична доза 100 mg елтромбопаг с многократно прилагане на лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно води до намаляване на плазмената $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 17% (90% CI: 6,6%; 26,6%). Следователно, трябва да се подходи с повишено внимание, когато елтромбопаг се прилага едновременно с лопинавир/ритонавир. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява внимателно, за да се осигури подходяща корекция на дозата елтромбопаг, когато се започва или прекъсва терапия с лопинавир/ритонавир.

Инхибитори и индуктори на CYP1A2 и CYP2C8

Елтромбопаг се метаболизира по много метаболитни пътища, включително CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 и UGT1A3 (вж. точка 5.2). Вероятността лекарствени продукти, които инхибират или индуцират един единствен ензим, да повлияят значимо плазмените концентрации на елтромбопаг е малка. Лекарствени продукти, които инхибират или индуцират много ензими имат потенциала да повишат (напр. флувоксамин) или понижат (напр. рифампицин) концентрациите на елтромбопаг.

HCV протеазни инхибитори
Резултатите от проучване за фармакокинетични (PK) лекарствени взаимодействия показват, че едновременното приложение на многократни дози боцепревир 800 mg на 8 часа или телапревир 750 mg на 8 часа с единична доза елтромбопаг 200 mg не е променило плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен.

Лекарствени продукти за лечение на ИТП
В клиничните проучвания лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с елтромбопаг, са били кортикостероиди, даназол и/или азатиоприн, интравенозен имуноглобулин (i.v.IG) и анти-D имуноглобулин. Трябва да се проследява броят на тромбоцитите при комбиниране на елтромбопаг с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне достигане на брой на тромбоцитите извън препоръчителните граници (вж. точка 4.2).

Взаимодействия с храна
Прилагането на елтромбопаг таблетки или прах за перорална суспензия с храна с високо съдържание на калций (напр. храна включваща млечни продукти) значимо намалява плазмените $AUC_{0-\infty}$ и Cmax на елтромбопаг. Обратното, прилагането на елтромбопаг 2 часа преди и 4 часа след храна с високо съдържание на калций или с храна с ниско съдържание на калций [< 50 mg калций] не повлиява плазмената експозиция на елтромбопаг в клинично значима степен (вж. точка 4.2).

Прилагането на единична доза елтромбопаг 50 mg под формата на таблетка, със стандартна висококалорична закуска, богата на мазнини, която е включвала млечни продукти, понижава средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг с 59% и средната Cmax с 65%.

Прилагането на единична доза елтромбопаг 25 mg под формата на прах за перорална суспензия с богата на калций, с умерено съдържание на мазнини и умерено калорична храна понижава

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

средната плазмена $AUC_{0-\infty}$ на елтромбопаг със 75% и средната Cmax със 79%. Това понижение на експозицията е по-слабо изразено, когато единична доза елтромбопаг 25 mg прах за перорална суспензия се прилага 2 часа преди приема на храна, богата на калций (средната $AUC_{0-\infty}$ се понижава с 20%, а средната Cmax с 14%).

Храната с ниско съдържание на калций (< 50 mg калций), включително плодове, нетлъста шунка, говеждо месо и плодов сок (без добавен калций, магнезий или желязо), необогатени с минерали соево мляко и зърнени храни, не оказва значимо влияние върху плазмената експозиция на елтромбопаг, независимо от съдържанието на калории и мазнини (вж. точки 4.2 и 4.5).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност
Липсват или има ограничени данни за приложение на елтромбопаг при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен.

Тосиета не се препоръчва по време на бременност.

Жени с детероден потенциал / Контрацепция при мъже и жени
Тосиета не се препоръчва при жени с детероден потенциал, които не използват контрацептиви.

Кърмене
Не е известно дали елтромбопаг или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Проучвания при животни са показали, че елтромбопаг вероятно се секретира в млякото (вж. точка 5.3); поради тази причина не може да се изключи риск за кърмачето. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се продължи/спре временно лечението с Тосиета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от лечението за майката.

Фертилитет
При мъжки или женски плъхове фертилитетът не е повлиян при експозиция, сравнима с тази при хората. Въпреки това, не може да се изключи риск за хората (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Елтромбопаг повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. При определяне на способността на пациента да изпълнява задачи, които изискват преценка, моторни и когнитивни способности, трябва да се имат предвид клиничният статус на пациента и профилът на нежелани реакции на елтромбопаг, включително замайване и липса на внимание.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Имунна тромбоцитопения при възрастни и педиатрични пациенти

Безопасността на елтромбопаг е оценена при възрастни пациенти (N=763) като са използвани сборните данни от двойнослепите, плацебо-контролирани проучвания TRA100773A и B, TRA102537 (RAISE) и TRA113765, в които 403 пациенти са с експозиция на елтромбопаг, а 179 на плацебо, в допълнение към данните от приключилите отворени проучвания (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) и TRA112940 (вж. точка 5.1). Пациентите приемат проучваното лекарство в продължение на до 8 години (в EXTEND). Най-важните сериозни нежелани реакции са хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали: гадене, диария, повишена аланин аминотрансфераза и болка в гърба.

Безопасността на елтромбопаг при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с лекувана преди това ИТП е демонстрирана в две проучвания (N=171) (вж. точка 5.1). PETIT2 (TRA115450) е двойносляпо и открито, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване в две части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат елтромбопаг (n=63) или плацебо (n=29) в продължение на до 13 седмици в рандомизирания период на проучването. PETIT (TRA108062) е открито и двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с последователни кохорти, в три части. Пациентите са рандомизирани 2:1 и приемат елтромбопаг (n=44) или плацебо (n=21) в продължение на до 7 седмици. Профилът на нежеланите реакции е сравним с този, наблюдаван при възрастните пациенти, с някои допълнителни нежелани реакции, отбелязани с ♦ в таблицата по-долу. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при педиатричните пациенти с ИТП на възраст 1 година и по-големи (≥3% и по-чести спрямо плацебо), са били инфекция на горни дихателни пътища, назофарингит, кашлица, пирексия, коремна болка, орофарингеална болка, зъбна болка и ринорея.

Тромбоцитопения с HCV инфекция при възрастни пациенти

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 лекувани с елтромбопаг) и ENABLE 2 (TPL108390 n=805) са рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания, оценяващи ефикасността и безопасността на елтромбопаг при тромбоцитопенични пациенти с HCV инфекция, които иначе са подходящи за започване на противовирусна терапия. В проучванията при HCV популацията, в която е оценявана безопасността се състои от всички рандомизирани пациенти, които приемат двойнозаслепения проучван лекарствен продукт по време на Част 2 на

ENABLE 1 (с елтромбопаг n=450, с плацебо n=232) и ENABLE 2 (с елтромбопаг n=506, с плацебо n=252). Пациентите са анализирани според лечението, което приемат (обща двойнозаслепена популация за оценка на безопасността, елтромбопаг n=955 и плацебо n=484). Най-важните установени сериозни нежелани реакции са хепатотоксичност и тромботични/тромбоемболични събития. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите, са включвали главоболие, анемия, намален апетит, кашлица, гадене, диария, хипербилирубинемия, алопеция, сърбеж, миалгия, пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане и периферни отоци.

Тежка апластична анемия при възрастни пациенти

Безопасността на елтромбопаг при възрастни пациенти с ТАА е оценена в открито проучване с едно рамо (N=43), в което 11 пациенти (26%) са лекувани в продължение на >6 месеца и 7 пациенти (16%) са лекувани в продължение на >1 година. Най-честите нежелани реакции, наблюдавани при най-малко 10% от пациентите са включвали главоболие, замаяност, кашлица, орофарингеална болка, ринорея, гадене, диария, коремна болка, повишени трансаминази, артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми, умора и пирексия.

Тежка апластична анемия при педиатричната популация

Безопасността на елтромбопаг при педиатрични пациенти с рефрактерна ТАА/с рецидив на ТАА (кохорта А; n=14) или с нелекувана до момента ТАА (кохорта В; n=37) е оценена в открито, неконтролирано проучване с индивидуално за пациента повишаване на дозата (общ брой N=51). Нежелани събития от особен интерес, включващи остро бъбречно увреждане, хепатотоксичност, тромбоемболични събития и клонална еволюция или цитогенетични аномалии, се съобщават съответно при 29 (56,9%), 39 (76,5%), 2 (3,9%) и 1 (2,0%) от пациентите. Като цяло честотата, видът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при елтромбопаг при педиатрични пациенти с ТАА, са в съответствие с тези, наблюдавани при възрастни пациенти с ТАА.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции в проучванията при ИТП при възрастни (N=763), педиатричните проучвания при ИТП (N=171), проучванията при HCV (N=1 520), проучване при ТАА при възрастни (N=43), педиатричното проучване при ТАА (N=51) и постмаркетинговите съобщения са изброени по-долу според класификацията на MedDRA по системо-органни класове и по честота (Таблици 4, 5 и 6). В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите реакции са подредени по честота, като най-честите са първи. Съответстващата категория по честота за всяка нежелана лекарствена реакция се основава на следната конвенция (CIOMS III): много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 4 - Нежелани реакции при популацията в проучването при ИТП

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации	**Много чести**	**Назофарингит ♦, инфекция на горни дихателни пътища♦**
	Чести	**Фарингит, грип, лабиален херпес, пневмония, синузит, тонзилит, инфекция на дихателните пътища, гингивит**
	Нечести	**Кожна инфекция**
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	**Нечести**	**Ректо-сигмоидален рак**
Нарушения на кръвта и лимфната система	**Чести**	**Анемия, еозинофилия, левкоцитоза, тромбоцитопения, понижен хемоглобин, понижен брой на белите кръвни клетки**
	Нечести	**Анизоцитоза, хемолитична анемия, миелоцитоза, повишение на броя на пръчкоядрените неутрофили, наличие на миоелоцити, повишение на тромбоцитите, повишение на хемоглобина**
Нарушения на имунната система	**Нечести**	**Свръхчувствителност**
Нарушения на метаболизма и храненето	**Чести**	**Хипокалиемия, понижен апетит, повишение на пикочната киселина в кръвта**
	Нечести	**Анорексия, подагра, хипокалциемия**
Психични нарушения	**Чести**	**Нарушение на съня, депресия**
	Нечести	**Апатия, промени в настроението, плачливост**
Нарушения на нервната система	**Чести**	**Парестезия, хипоестезия, сънливост, мигрена**
	Нечести	**Тремор, нарушения в равновесието, дизестезия, хемипареза, мигрена с аура, периферна невропатия, периферна сензорна невропатия, нарушение на говора, токсична невропатия, главоболие от съдов произход**
Нарушения на очите	**Чести**	**Сухо око, замъглено зрение, болка в окото, намалена зрителна острота**
	Нечести	**Непрозрачност на лещата, астигматизъм, кортикална катаракта, повишено сълзоотделяне, кръвоизлив в ретината, ретинна пигментна епителиопатия, зрително нарушение, патологични резултати при изследване на зрителната острота, блефарит, сух кератоконюнктивит**
Нарушения на ухото и лабиринта	**Чести**	**Болка в ушите, световъртеж**
Сърдечни нарушения	**Нечести**	**Тахикардия, остър миокарден инфаркт, сърдечносъдови нарушения, цианоза, синусова тахикардия, удължен QT интервал в електрокардиограмата**
Съдови нарушения	**Чести**	**Дълбока венозна тромбоза, хематом, горещи вълни**
	Нечести	**Емболия, повърхностен тромбофлебит, зачервяване на лицето**
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	**Много чести**	**Кашлица♦**
	Чести	**Орофарингеална болка♦, ринорея♦**
	Нечести	**Белодробна емболия, белодробен инфаркт, назален дискомфорт, орофарингеални мехури, нарушения на синусите, синдром на сънна апнея**

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Язви в устата, зъбна болка♦, повръщане, коремна болка*, кръвоизлив в устата, флатуленция *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Сухота в устата, глосодиния, болезненост на корема, промяна в цвета на изхожданията, хранително отравяне, усилена перисталтика, хематемеза, дискомфорт в устата
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишена аланин аминотрансфераза†
	Чести	Повишена аспартат аминотрансфераза†, хипербилирубинемия, нарушена чернодробна функция
	Нечести	Холестаза, чернодробни лезии, хепатит, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, алопеция, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, петехии
	Нечести	Уртикария, дерматоза, студена пот, еритем, меланоза, нарушена пигментация, промяна в цвета на кожата, ексфолиация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в гърба
	Чести	Миалгия, мускулни спазми, мускулно-скелетна болка, болка в костите
	Нечести	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Протеинурия, повишение на креатинина в кръвта, тромботична микроангиопатия с бъбречна недостатъчност‡
	Нечести	Бъбречна недостатъчност, левкоцитурия, лупусен нефрит, никтурия, повишение на уреята в кръвта, повишено съотношение белтък/креатинин в урината
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Чести	Менорагия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Пирексия*, болка в гърдите, астения *Много чести при педиатрични пациенти с ИТП
	Нечести	Усещане за топлина, кръвоизлив на мястото на убождане, чувство на паника, възпаление на рани, неразположение, усещане за чуждо тяло
Изследвания	Чести	Повишена алкална фосфатаза в кръвта
	Нечести	Повишен албумин в кръвта, повишен общ белтък, понижен албумин в кръвта, повишено pH на урината
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Нечести	Слънчево изгаряне

♦ Допълнителни нежелани реакции, наблюдавани в педиатричните проучвания (на възраст от 1 до 17 години).

† Повишението на аланин аминотрансферазата и аспартат аминотрансферазата може да настъпи едновременно, въпреки че е по-рядко.

‡ Обединяващ термин с предпочитани термини остро бъбречно увреждане и бъбречна недостатъчност.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 5 - Нежелани реакции при популацията в проучванията при HCV (в комбинация с противовирусна терапия с интерферон и рибавирин)

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации	Чести	Инфекция на пикочните пътища, инфекция на горните дихателни пътища, бронхит, назофарингит, грип, лабиален херпес
	Нечести	Гастроентерит, фарингит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Чести	Злокачествени чернодробни неоплазми
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия
	Чести	Лимфопения
	Нечести	Хемолитична анемия
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит
	Чести	Хипергликемия, патологична загуба на тегло
Психични нарушения	Чести	Депресия, безпокойство, нарушение на съня
	Нечести	Обърканост, възбуда
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност, нарушено внимание, дисгеузия, чернодробна енцефалопатия, летаргия, нарушение на паметта, парестезия
Нарушения на очите	Чести	Катаракта, ретинални ексудати, сухо око, пожълтяване на очите, ретинален кръвоизлив
Нарушения на ухото и лабиринта	Чести	Световъртеж
Сърдечни нарушения	Чести	Палпитации
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица
	Чести	Диспнея, орофарингеална болка, диспнея при усилие, продуктивна кашлица
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене, диария
	Чести	Повръщане, асцит, коремна болка, болка в горната част на корема, диспепсия, сухота в устата, запек, раздуване на корема, зъбна болка, стоматит, гастроезофагеална рефлуксна болест, хемороиди, коремен дискомфорт, варици на хранопровода
	Нечести	Кървене от варици на хранопровода, гастрит, афтозен стоматит
Хепатобилиарни нарушения	Чести	Хипербилирубинемия, жълтеница, лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
	Нечести	Тромбоза на порталната вена, чернодробна недостатъчност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Много чести	Сърбеж
	Чести	Обрив, суха кожа, екзема, сърбящ обрив, еритем, хиперхидроза, генерализиран сърбеж, алопеция
	Нечести	Кожни лезии, промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата, нощни изпотявания
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Миалгия
	Чести	Артралгия, мускулни спазми, болка в гърба, болка в крайниците, мускуло-скелетна болка, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Тромботична микроангиопатия с остра бъбречна недостатъчност†, дизурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Пирексия, умора, грипоподобно заболяване, астения, втрисане
	Чести	Раздразнителност, болка, неразположение, реакции на мястото на инжектиране, гръдна болка от несърдечен произход, оток, периферни отоци
	Нечести	Сърбеж на мястото на инжектиране, обрив на мястото на инжектиране, гръден дискомфорт
Изследвания	Чести	Повишаване на билирубина в кръвта, понижаване на теглото, понижаване на броя на белите кръвни клетки, понижаване на хемоглобина, понижаване на броя на неутрофилите, повишаване на международното нормализирано съотношение, удължаване на активираното парциално тромбопластиново време, повишаване на кръвната захар, понижаване на албумина в кръвта
	Нечести	Удължаване на QT интервала на електрокардиограмата

† Обединяващ термин с предпочитани термини олигоурия, бъбречна недостатъчност и бъбречно увреждане.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Таблица 6 Нежелани реакции при популацията в проучването при ТАА

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Неутропения, инфаркт на слезката
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Свръхнатрупване на желязо, понижен апетит, хипогликемия, повишен апетит
Психични нарушения	Чести	Тревожност, депресия
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие, замаяност
	Чести	Синкоп
Нарушения на очите	Чести	Сухо око, катаракта, пожълтяване на очите, замъглено зрение, зрителни нарушения, мътнини в стъкловидното тяло
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Много чести	Кашлица, орофарингеална болка, ринорея
	Чести	Епистаксис
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Диария, гадене, коремна болка
	Чести	Образуване на мехури по лигавицата на устата, болка в областта на устата, повръщане, стомашен дискомфорт, констипация, гингивално кървене, раздуване на корема, дисфагия, промяна на цвета на изпражненията, подуване на езика, гастроинтестинални мотилитетни нарушения, флатуленция
Хепатобилиарни нарушения	Много чести	Повишени трансаминази
	Чести	Повишен билирубин в кръвта (хипербилирубинемия), жълтеница
	С неизвестна честота	Лекарствено индуцирано чернодробно увреждане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Петехии, обрив, сърбеж, уртикария; кожни лезии, макуларен обрив
	С неизвестна честота	Промяна в цвета на кожата, хиперпигментация на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Артралгия, болка в крайниците, мускулни спазми
	Чести	Болка в гърба, миалгия, болка в костите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Чести	Хроматурия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, пирексия, втрисане
	Чести	Астения, периферни отоци, неразположение
Изследвания	Чести	Повишена креатинфосфокиназа в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Тромботични/тромбоемболични събития (ТЕС)

В 3 контролирани и 2 неконтролирани клинични проучвания при възрастни пациенти с ИТП на лечение с елтромбопаг (n=446), при 17 пациенти са възникнали общо 19 ТЕС, които са

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

включвали (в низходящ ред по отношение на честота) дълбока венозна тромбоза (n=6), белодробна емболия (n=6), остър миокарден инфаркт (n=2), мозъчен инфаркт (n=2), емболия (n=1) (вж. точка 4.4).

В едно плацебо-контролирано проучване (n=288, популация за безопасност), след 2 седмици лечение при подготовка за инвазивни процедури, при 6 от 143 (4%) възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване, приемащи елтромбопаг, са отчетени 7 ТЕС от страна на порталната венозна система и при 2 от 145 (1%) пациенти в плацебо групата са отчетени 3 ТЕС. Пет от 6 пациенти на лечение с елтромбопаг са получили ТЕС при брой на тромбоцитите >200000/μl.

Не са установени специфични рискови фактори при пациентите, които са развили ТЕС, с изключение на брой на тромбоцитите ≥200 000/μl (вж. точка 4.4).

В контролирани проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV (n=1 439), 38 от 955 пациенти (4%), лекувани с елтромбопаг, и 6 от 484 пациенти (1%) в плацебо групата са имали ТЕС. Най-честата ТЕС в двете групи на лечение е била тромбоза на порталната вена (2% при пациентите на лечение с елтромбопаг спрямо <1% за плацебо) (вж. точка 4.4). Пациентите с ниски нива на албумин (≤35 g/l) или MELD ≥10 са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с пациентите с по-високи нива на албумин. Пациентите на възраст ≥60 години са имали 2 пъти по-висок риск от ТЕС, в сравнение с по-младите пациенти.

Чернодробна декомпенсация (приложение с интерферон)

Пациентите с хроничен HCV с цироза може да са изложени на риск от чернодробна декомпенсация, докато са на лечение с алфа-интерферон. В 2 контролирани клинични проучвания при тромбоцитопенични пациенти с HCV, е съобщавана чернодробна декомпенсация (асцит, чернодробна енцефалопатия, кървене от варици, спонтанен бактериален перитонит) по-често в рамото на елтромбопаг (11%), в сравнение с плацебо рамото (6%). При пациенти с ниски нива на албумин (≤35 g/l) или MELD скор ≥10 на изходно ниво, е наблюдаван 3 пъти по-висок риск от чернодробна декомпенсация и повишаване на риска от нежелани събития с летален изход, в сравнение с пациенти с по-малко напреднало чернодробно заболяване. Елтромбопаг трябва да се прилага при тази група пациенти само след внимателна преценка на очакваните ползи спрямо рисковете. Пациентите с тези характеристики трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на чернодробна декомпенсация (вж. точка 4.4).

Хепатотоксичност

В контролираните клинични проучвания с елтромбопаг при хронична ИТП са наблюдавани повишение на ALT, AST и билирубина в серума (вж. точка 4.4).

Тези находки са предимно леки (Степен 1-2), обратими и не са били съпроводени от клинично значими симптоми, които биха показали наличие на нарушена чернодробна функция. В 3-те плацебо контролирани проучвания при възрастни пациенти с хронична ИТП, 1 пациент в плацебо групата и 1 пациент в групата на елтромбопаг са имали отклонения в чернодробните функционални показатели Степен 4. В две плацебо контролирани проучвания при педиатрични пациенти (на възраст от 1 до 17 години) с хронична ИТП, ALT ≥3 x ГГН се съобщава при 4,7% и 0% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

В 2 контролирани клинични проучвания при пациенти с HCV, ALT или AST ≥3 x ГГН се съобщава при 34% и 38% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо. Повечето пациенти, при които се прилага елтромбопаг в комбинация с пегинтерферон/рибавирин имат индиректна хипербилирубинемия. Като цяло общ билирубин ≥1,5 x ГГН се съобщава при 76% и 50% съответно в групите на елтромбопаг и плацебо.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В проучването с едно рамо за монотерапия при рефрактерна ТАА фаза II, едновременно ALT или AST >3 x ГГН с общ (индиректен) билирубин >1,5 x ГГН се съобщават при 5% от пациентите. Общ билирубин >1,5 x ГГН се установява при 14% от пациентите.

Тромбоцитопения след спиране на лечението

При 8% от групата на елтромбопаг и при 8% от групата на плацебо в 3-те контролирани проучвания при ИТП са наблюдавани преходни намаления на броя на тромбоцитите до по-ниски от изходните нива след прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишен ретикулин в костния мозък

По време на програмата при никой от пациентите не е имало данни за клинично значими патологични промени в костния мозък или клинични находки, които да показват костно-мозъчна дисфункция. При малък брой пациенти с ИТП, лечението с елтромбопаг е било прекъснато поради развитие на ретикулин в костния мозък (вж. точка 4.4).

Цитогенетични нарушения

В 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.

Хематологични злокачествени заболявания

В отвореното проучване с едно рамо при ТАА, при трима (7%) пациенти е диагностициран МДС след лечение с елтромбопаг, в двете текущи проучвания (ELT116826 и ELT116643) при 1/28 (4%) и 1/62 (2%) от пациентите е диагностициран МДС или AML във всяко проучване.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране броят на тромбоцитите може да се увеличи прекомерно и това да доведе до тромботични/тромбоемболични усложнения. В случай на предозиране, трябва да се обмисли перорално приложение на препарат, съдържащ метални катиони, като калций, алуминий или магнезий, за да се образуват хелати с елтромбопаг и така да се ограничи абсорбцията. Броят на тромбоцитите трябва внимателно да се следи. Лечението с елтромбопаг трябва да се поднови в съответствие с препоръките за дозиране и приложение (вж. точка 4.2).

В клиничните проучвания има едно съобщение за предозиране, при което пациентът е погълнал

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

5 000 mg елтромбопаг. Съобщените нежелани лекарствени реакции са били лек обрив, преходна брадикардия, повишаване на ALT и AST и умора. Чернодробните ензими, измерени между 2-ри и 18-ти ден след поглъщането, са достигнали най-високи стойности до 1,6 пъти ГГН за AST, 3,9 пъти ГГН за ALT и 2,4 пъти ГГН за общ билирубин. Броят на тромбоцитите е бил 672 000/µl на Ден 18 след поглъщане на лекарството, а максималният достигнат брой на тромбоцитите е бил 929 000/µl. Всички събития са отзвучали без последствия след лечение.

Тъй като елтромбопаг няма значима бъбречна екскреция и се свързва във висока степен с плазмените протеини, не се очаква хемодиализата да е ефективен метод за засилване на елиминирането на елтромбопаг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Кръвоспиращи средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX 05

Механизъм на действие

ТРО е основният цитокин, участващ в регулацията на мегакариопоезата и производството на тромбоцити, и е ендогенният лиганд на ТРО-R. Елтромбопаг взаимодейства с трансмембранния домен на човешкия ТРО-R и инициира сигнални каскади, подобни, но не идентични на тези, които се инициират с ендогенния тромбопоетин (ТРО), индуцирайки пролиферация и диференциация от прогениторни клетки на костния мозък.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при имунна (първична) тромбоцитопения (ИТП)

Две фаза III, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания RAISE (TRA102537) и TRA100773B и две отворени проучвания REPEAT (TRA108057) и EXTEND (TRA105325) са оценили безопасността и ефикасността на елтромбопаг при възрастни пациенти с ИТП с предшестващо лечение. Като цяло, елтромбопаг е бил приложен на 277 пациенти с ИТП за най-малко 6 месеца и на 202 пациенти за най-малко 1 година. Проучването фаза II с едно рамо TAPER (CETB115J2411) оценява безопасността и ефикасността на елтромбопаг, както и възможността му да индуцира траен отговор след прекъсване на лечението при 105 възрастни пациенти с ИТП, които получават рецидив или не се повлияват от кортикостероидно лечение от първа линия.

Двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания

RAISE:
197 пациенти с ИТП са рандомизирани 2:1, елтромбопаг (n=135) към плацебо (n=62), и рандомизирането е стратифицирано в зависимост от това дали е направена спленектомия, приложението на лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво и изходния брой на тромбоцитите. Дозата на елтромбопаг е коригирана през 6-месечния период на лечение въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите при всеки пациент. Всички пациенти са започнали лечение с 50 mg елтромбопаг. От 29-тия ден до края на лечението, 15 до 28% от пациентите на лечение с елтромбопаг са поддържани на ≤25 mg и 29 до 53% са приемали 75 mg.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Освен това пациентите са можели да намаляват постепенно дозата на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП и са можели да получават симптоматично лечение според местните терапевтични стандарти. Повече от половината от всички пациенти във всяка група на лечение са били на ≥3 предшестващи лечения за ИТП и 36% са имали предшестваща спленектомия.

Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била 16 000/ µl в двете групи на лечение, като в групата на елтромбопаг е поддържана над 50 000/µl при всички посещения по време на лечението от 15-тия ден нататък; за разлика от тази група, медианата на брой на тромбоцитите в плацебо групата е останала <30 000/µl по време на цялото проучване.

Брой тромбоцити между 50 000-400 000/µl, без спасително лечение е постигнат при значително по-голям брой пациенти в групата на лечение с елтромбопаг по време на 6-месечния период на лечение, p <0,001 (Таблица 7). Петдесет и четири процента от пациентите на лечение с елтромбопаг и 13% от пациентите на плацебо са постигнали това ниво на отговор след 6 седмици на лечение.

Сходен тромбоцитен отговор е поддържан по време на цялото проучване, като 52% и 16% от пациентите са се повлияли в края на 6-месечния период на лечение.

Таблица 7 Вторични резултати за ефикасност от RAISE

	Елтромбопаг N=135	Плацебо N=62
Ключови вторични крайни точки		
Общ брой на седмиците с тромбоцитен брой ≥50 000-400 000/µl, среден (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Пациенти с ≥75% от изследванията в таргетния диапазон (50 000 до 400 000/µl), n (%)	51 (38)	4 (7)
p-стойност [a]	<0,001	
Пациенти с кървене (Степени 1-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	106 (79)	56 (93)
p-стойност [a]	0,012	
Пациенти с кървене (Степени 2-4 по СЗО) по всяко време през 6-те месеца, n (%)	44 (33)	32 (53)
p-стойност [a]	0,002	
Необходимост от спасително лечение, n (%)	24 (18)	25 (40)
p-стойност [a]	0,001	
Пациенти на лечение за ИТП на изходно ниво (n)	63	31
Пациенти, които са се опитали да намалят дозата или да спрат терапията на изходно ниво, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
p-стойност [a]	0,016	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

b 21 от 63 (33%) пациенти, лекувани с елтромбопаг, приемали лекарствен продукт за ИТП на изходно ниво, спрели перманентно всички лекарствени продукти за ИТП на изходно ниво.

На изходно ниво повече от 70% от пациентите с ИТП във всяка група на лечение са съобщили за някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и съответно повече от 20% са съобщили за клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО). Съотношението между пациенти на лечение с елтромбопаг с някакъв вид кървене (Степени 1-4 по СЗО) и пациенти на лечение с елтромбопаг с клинично значимо кървене (Степени 2-4 по СЗО) е намаляло от изходното ниво с приблизително 50% от 15-тия ден до края на лечението по време на целия 6-месечен период на лечение.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

TRA100773B:
Първичната крайна точка за ефикасност е била процентът пациенти с отговор, определена като пациенти с ИТП, при които е имало повишаване на броя на тромбоцитите до ≥50 000/µl на ден 43 от изходно ниво <30 000/µl; пациентите, които са предварително изключени поради брой на тромбоцитите > 200 000/µl, са считани за пациенти с отговор; пациентите, които са прекъснали по някаква друга причина, са считани за неотговорили, независимо от броя на тромбоцитите. Общо 114 пациенти с предшестващо лечение за ИТП са били рандомизирани 2:1 елтромбопаг (n=76) към плацебо (n=38) (Таблица 8).

Таблица 8 Резултати за ефикасност от TRA100773B

	Елтромбопаг N=76	Плацебо N=38
Ключови първични крайни точки		
Подходящи за анализ на ефикасността, n	73	37
Пациенти с брой на тромбоцитите ≥50 000/µl след период на прилагане до 42 дни (сравнено с брой на изходно ниво <30 000/µl), n (%)	43 (59)	6 (16)
p-стойност[a]	<0,001	
Ключови вторични крайни точки		
Пациенти с оценка на кървене на ден 43, n	51	30
Кървене (Степени 1-4 по СЗО) n (%)	20 (39)	18 (60)
p-стойност[a]	0,029	

a Логистичен регресионен модел, коригиран спрямо променливите за рандомизиране и стратификация

И в двете проучвания, RAISE и TRA100773B, отговорът към елтромбопаг, в сравнение с плацебо, е бил сходен, независимо от използвания лекарствен продукт за ИТП, наличието или липсата на спленектомия и изходното ниво на броя на тромбоцитите (≤15 000/µl, >15 000/µl) при рандомизирането.

В проучванията RAISE и TRA100773B, в подгрупата на пациентите с ИТП с изходен брой на тромбоцитите ≤15 000/µl, медианата на броя на тромбоцитите не е достигнала таргетното ниво (>50 000/ µl), въпреки че и в двете проучвания 43% от тези пациенти, лекувани с елтромбопаг, са се повлияли след 6 седмици на лечение. Освен това в изпитването RAISE, 42% от пациентите с изходен брой на тромбоцитите ≤15 000/µl, лекувани с елтромбопаг, са имали отговор в края на 6-месечния период на лечение. 42 до 60% от участниците в проучването RAISE, на лечение с елтромбопаг, са приемали 75 mg от ден 29 до края на лечението.

Открити неконтролирани проучвания

REPEAT (TRA108057):
Това открито проучване с многократно прилагане (3 цикъла от 6 седмици на лечение, последвани от 4 седмици без лечение) е показало, че епизодично приложение на елтромбопаг с многократни курсове не показва загуба на отговор.

EXTEND (TRA105325):
Елтромбопаг е бил приложен на 302 пациенти с ИТП в това открито разширено проучване, 218 пациенти са завършили 1 година, 180 са завършили 2 години, 107 са завършили 3 години, 76 са завършили 4 години, 34 са завършили 5 години и 18 са завършили 6 години. Медианата на броя на тромбоцитите на изходно ниво е била 19 000/µl преди приложението на елтромбопаг.

Медианата на броя на тромбоцитите на 1-ва, 2-ра, 3-та, 4-та, 5-та, 6-та и 7-ма година от

проучването е била съответно 85 000/µl, 85 000/µl, 105 000/µl, 64 000/µl, 75 000/µl, 119 000/µl и 76 000/µl.

TAPER (CETB115J2411):
Това е проучване фаза II с едно рамо, включващо пациенти с ИТП, лекувани с елтромбопаг след неуспешно кортикостероидно лечение от първа линия, независимо от времето след поставяне на диагнозата. Общо 105 пациенти са включени в проучването и са започнали лечение с елтромбопаг 50 mg веднъж дневно (25 mg веднъж дневно за пациенти с източно /югоизточноазиатски произход). Дозата елтромбопаг е коригирана по време на периода на лечение въз основа на индивидуалния брой тромбоцити с цел постигане ниво на тромбоцитите ≥100 000//µl.

От 105–мата пациенти, които са включени в проучването и които са получили поне една доза елтромбопаг, 69 пациенти (65,7%) завършват лечението, а 36 пациенти (34,3%) прекъсват лечението на ранен етап.

Анализ на трайния отговор след спиране на лечението
Първичната крайна точка е процентът пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12. Пациентите, които са достигнали брой на тромбоцитите ≥100 000/µl и броят на тромбоцитите се запазва около 100 000/µl в продължение на 2 месеца (без стойности под 70 000/µl), отговарят на условията за намаляване на дозата на елтромбопаг и прекъсване на лечението. За да се приеме, че е постигнат траен отговор след лечението, пациентът трябва да поддържа брой на тромбоцитите ≥30 000/µl при липса на кървене или прилагане на спасително лечение, както по време на периода на намаляване на дозата, така и след прекъсване на лечението до Месец 12.

Продължителността на намаляване на дозата е индивидуализирана в зависимост от началната доза и отговора на пациента. Съгласно схемата за намаляване на дозата се препоръчва понижаване на дозата с 25 mg на всеки 2 седмици, ако броят на тромбоцитите е стабилен. След като дневната доза е намалена до 25 mg за период от 2 седмици, след това се прилага доза 25 mg през ден в продължение на 2 седмици до прекъсване на лечението. При пациентите с източно-/югоизточно-азиатски произход намаляването е извършено на по-малки стъпки от 12,5 mg на всяка втора седмица. В случай на възникване на рецидив (дефиниран като брой на тромбоцитите <30 000/µl) на пациентите се предлага нов курс елтромбопаг с подходяща начална доза.

Осемдесет и девет пациенти (84,8%) постигат пълен отговор (брой на тромбоцитите ≥100 000/µl) (Стъпка 1, Таблица 9), а 65 пациенти (61,9%) запазват пълния отговор най-малко 2 месеца, като броят на тромбоцитите не спада под 70 000/µl (Стъпка 2, Таблица 9). При четиридесет и четири пациенти (41,9%) е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до постигане на прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва ≥30 000/µl при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 3,Таблица 9).

Проучването постига първичната си цел като демонстрира, че елтромбопаг може да индуцира траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение до Месец 12 при 32-ма от 105–те включени пациенти (30,5%; p<0,0001; 95% CI: 21,9, 40,2) (Стъпка 4, Таблица 9). До Месец 24, 20 от 105-те включени пациенти (19,0%; 95% CI: 12,0, 27,9) запазват траен отговор след спиране на лечението при липса на кървене или прилагане на спасително лечение (Стъпка 5, Таблица 9).

Медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 12 е 33,3 седмици (минимум-максимум: 4-51), а медианата на продължителността на трайния отговор след прекъсване на лечението до Месец 24 е 88,6 седмици (минимум-максимум: 57-107).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

След намаляване на дозата и прекъсване на лечението с елтромбопаг при 12 пациенти има загуба на отговор, 8 от тях започват отново прием на елтромбопаг и при 7 има възстановяване на отговора.

По време на 2-годишния период на проследяване, 6 от 105-те пациенти (5,7%) получават тромбоемболични събития, като от тях 3 пациенти (2,9%) получават дълбока венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава повърхностна венозна тромбоза, 1 пациент (1,0%) получава тромбоза на кавернозния синус, 1 пациент (1,0%) получава цереброваскуларен инцидент и 1 пациент (1,0%) получава белодробен емболизъм. От 6–те пациенти, 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като Степен 3 или по-висока, а 4 пациенти получават тромбоемболични събития, които са съобщени като сериозни. Не се съобщава за случаи с летален изход.

Двадесет от 105 пациенти (19,0%) получават леки до тежки хеморагични събития, докато приемат лечението, преди да започне намаляването на дозата. Пет от 65 пациенти (7,7%), които са започнали намаляване на дозата, получават леки до умерени хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Не са възникнали тежки хеморагични събития по време на периода на намаляване на дозата. Двама от 44 пациенти (4,5%), при които дозата е намалена и лечението с елтромбопаг е прекъснато, получават леки до умерени хеморагични събития след прекъсване на лечението до Месец 12. По време на този период не е възникнало тежко хеморагично събитие. Никой от пациентите, които прекъсват приема на елтромбопаг и са включени във втората година на проследяване, не получават хеморагично събитие по време на втората година. Две събития на вътречерепен кръвоизлив с летален изход са съобщени по време на 2-годишния период на проследяване. И двете събития възникват по време на лечението, не в контекста на намаляване на дозата. Събитията не се считат за свързани с лекарството по проучването.

Цялостният анализ за безопасност съответства на предходно съобщените данни и оценката риск-полза остава непроменена за употребата на елтромбопаг при пациенти с ИТП.

Таблица 9 - Процент на пациентите с траен отговор след спиране на лечението на Месец 12 и на Месец 24 (цялата анализирана група) в TAPER

	Всички пациенти N=105		Проверка на хипотеза	
	n (%)	95% CI	p-стойност	Отхвърлени H0
Стъпка 1: Пациенти, които са достигали брой на тромбоцитите ≥100 000/µl поне веднъж	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Стъпка 2: Пациенти, които поддържат стабилен брой на тромбоцитите в продължение на 2 месеца след достигане на 100 000/µl (без стойности <70 000/µl)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Стъпка 3: Пациенти, при които е било възможно да се намали дозата на елтромбопаг до прекъсване на лечението, като броят на тромбоцитите се запазва ≥30 000/µl при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Стъпка 4: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението до Месец 12, при които броят на тромбоцитите се запазва ≥30 000/µl при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Стъпка 5: Пациенти с траен отговор след спиране на лечението от Месец 12 до Месец 24, при които броят на тромбоцитите се запазва ≥30 000/µl при липса на кървене или прилагане на някакво спасително лечение	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

N: общ брой пациенти в групата за лечение. Това е знаменателят, използван при изчисляване на процентите (%).
n: брой пациенти в съответната категория.
95% CI за честотата на разпределение е изчислен чрез използването на точния метод на Клопър- Пиърсън (Clopper-Pearson
exact method). Тестът на Клопър- Пиърсън е използван, за да се изследва дали процентът на респондерите е >15%. CI и p- стойностите са съобщени.
* Обозначава статистическа значимост (едностранно) при ниво 0,05.

Резултати от анализа на отговора към лечението по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП
Проведен е *ad hoc* анализ на всички n=105 пациенти по отношение на времето след поставяне на диагнозата ИТП, за да се оцени отговора към елтромбопаг при четири различни времеви категории след поставяне на диагнозата ИТП (новодиагностицирана ИТП <3 месеца, персистираща ИТП 3 до <6 месеца, персистираща ИТП 6 до ≤12 месеца и хронична ИТП >12 месеца). 49% от пациентите (n=51) са имали поставена диагноза ИТП от <3 месеца, 20% (n=21) от 3 до <6 месеца, 17% (n=18) от 6 до ≤12 месеца и 14% (n=15) от >12 месеца.

До датата на заключване на данните (22 октомври 2021 г.) пациентите са имали експозиция на елтромбопаг с медиана на продължителност (Q1-Q3) 6,2 месеца (2,3-12,0 месеца). Медианата (Q1-Q3) на броя тромбоцити на изходно ниво е 16 000/µl (7 800-28 000/µl).

Отговор към лечението, определен от броя на тромбоцитите, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/µl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е постигнат при 84% (95% CI: 71% до 93%) от новодиагностицираните пациенти с ИТП, 91% (95% CI: 70% до 99%) и 94% (95% CI: 73% до 100%) от пациентите с персистираща ИТП (т.е. с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и при 87% (95% CI: 60% до 98%) от пациентите с хронична ИТП.
Честотата на пълен отговор към лечението, дефинирана като брой тромбоцити ≥100 000/µl поне веднъж до Седмица 9 без спасително лечение, е 75% (95% CI: 60% до 86%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 76% (95% CI: 53% до 92%) и 72% (95% CI: 47% до 90%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 87% (95% CI: 60% до 98%) при пациенти с хронична ИТП.
Честотата на траен отговор към лечението, дефиниран като брой тромбоцити ≥50 000/µl за поне 6 от 8 последващи оценки без спасително лечение по време на първите 6 месеца в проучването, е 71% (95% CI: 56% до 83%) при новодиагностицирани пациенти с ИТП, 81% (95% CI: 58% до 95%) и 72% (95% CI: 47% до 90,3%) при пациенти с персистираща ИТП (с диагноза ИТП съответно 3 до <6 месеца и 6 до ≤12 месеца) и 80% (95% CI: 52% до 96%) при пациенти с хронична ИТП.

При оценяване според Скалата за кървене на СЗО (WHO Bleeding Scale) съотношението на новодиагностицирани пациенти с ИТП и пациенти с персистираща ИТП без кървене на Седмица 4 е в диапазона от 88% до 95%, спрямо 37% до 57% на изходно ниво. За пациентите с хронична ИТП то е 93%, спрямо 73% на изходно ниво.

Безопасността на елтромбопаг е сходна при всички категории ИТП и съответства на известния му профил на безопасност.

Не са провеждани клинични проучвания, които да сравнят елтромбопаг спрямо други терапии за лечение (напр. спленектомия). Преди започване на терапия, трябва да се има предвид дългосрочната безопасност на елтромбопаг.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)

Безопасността и ефикасността на елтромбопаг при педиатрични пациенти са изследвани в две проучвания.

TRA115450 (PETIT2):
Първичната крайна точка е траен отговор, дефиниран като процента пациенти, получаващи елтромбопаг, в сравнение с плацебо, постигайки брой на тромбоцитите ≥ 50 000/µl за най-малко 6 от 8 седмици (при липса на спасителна терапия), между седмици 5 до 12 по време на двойнослепия рандомизиран период. Пациентите са диагностицирани с хронична ИТП в продължение на най-малко 1 година и са рефрактерни или рецидивиращи на поне една предшестваща терапия с ИТП или не могат да продължат други лечения на ИТП по медицински причини и имат брой на тромбоцитите < 30 000/µl. Деветдесет и двама пациенти са рандомизирани от три възрастови кохортни групи (2:1) на елтромбопаг (n=63) или плацебо (n=29). Дозата на елтромбопаг може да се коригира въз основа на индивидуалния брой тромбоцити.

Като цяло, значително по-голяма част от пациентите на елтромбопаг (40%) в сравнение с пациентите на плацебо (3%) са постигнали първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 18,0 [95% CI: 2,3, 140,9] p <0,001), която е сходна в трите възрастови кохорти (Таблица 10).

Таблица 10 Степен на постигнат траен отговор по отношение на тромбоцитите по възрастови кохорти при педиатрични пациенти с хронична ИТП

	Елтромбопаг n/N (%) [95% CI]	Плацебо n/N (%) [95% CI]
Кохорта 1 (12 до 17 години)	9/23 (39%) [20%, 61%]	1/10 (10%) [0%, 45%]
Кохорта 2 (6 до 11 години)	11/26 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Кохорта 3 (1 до 5 години)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Статистически по-малко пациенти, приемащи елтромбопаг, са се нуждаели от животоспасяваща терапия по време на периода на рандомизация спрямо пациентите, приемащи плацебо (19% [12/63] спрямо 24% [7/29], p=0,032).

На изходно ниво 71% от пациентите в групата на елтромбопаг и 69% в групата на плацебо съобщават за кървене (СЗО Степени 1-4). На седмица 12 процентът на пациентите, приемащи елтромбопаг и съобщаващи за кървене, е намалял наполовина спрямо изходната стойност (36%). За сравнение на седмица 12 55% от пациентите, приемащи плацебо, съобщават за кървене.

На пациентите е било позволено да намалят или спрат терапията за ИТП на изходно ниво само по време на откритата фаза на проучването и 53% (8/15) от пациентите са били в състояние да намалят (n=1) или спрат (n=7) терапията за ИТП на изходно ниво, предимно кортикостероиди, без да се е налагала животоспасяваща терапия.

TRA108062 (PETIT):
Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали брой на тромбоцитите ≥ 50 000/µl

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

поне веднъж между седмици 1 и 6 от периода на рандомизация. Пациентите са с диагноза ИТП от поне 6 месеца и са рефрактерни или са имали рецидив при поне едно предшестващо лечение на ИТП и са имали брой на тромбоцитите <30 000/μl (n=67). По време на периода на рандомизация пациентите са стратифицирани по възраст в три кохорти и рандомизирани (2:1) на елтромбопаг (n=45) или плацебо (n=22). Дозата на елтромбопаг е можело да бъде коригирана въз основа на индивидуалния брой на тромбоцитите.

Като цяло, значително по-висок процент от пациентите, приемащи елтромбопаг (62%), спрямо пациентите, приемащи плацебо (32%), постигат първичната крайна точка (съотношение на шансовете: 4,3 [95% CI: 1,4, 13,3] p=0,011).

Траен отговор се наблюдава при 50% от първоначално отговорилите в продължение на 20 от 24 седмици в проучването PETIT 2 и в продължение на 15 от 24 седмици в проучването PETIT.

Проучвания при тромбоцитопения, асоциирана с хроничен хепатит С

Ефикасността и безопасността на елтромбопаг за лечение на тромбоцитопения при пациенти с HCV инфекция са оценени в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания. В ENABLE 1 за противовирусно лечение са използвани пегинтерферон алфа-2а плюс рибавирин, а в ENABLE 2 са използвани пегинтерферон алфа-2b плюс рибавирин.

Пациентите не са приемали директно действащи противовирусни средства. И в двете проучвания, пациентите с брой на тромбоцитите <75 000/μl са били включвани и разпределяни на групи според броя на тромбоцитите (<50 000/μl и ≥50 000/μl до <75 000/μl), скрининговата HCV РНК (<800 000 IU/ml и ≥800 000 IU/ml) и HCV генотипа (генотип 2/3 и генотип 1/4/6).

Изходните характеристики на заболяването са били сходни в двете проучвания и са отговаряли на популация пациенти с компенсиран хепатит С и цироза. По-голяма част от пациентите са били с HCV генотип 1 (64%) и са имали свързани фиброза/цироза. Трийсет и един процента от пациентите са били на предшестваща терапия за HCV, главно пегилиран интерферон плюс рибавирин. Изходният брой на тромбоцитите (медиана) е бил 59 500/μl при двете групи на лечение: 0,8%; 28% и 72% от включените пациенти са имали брой на тромбоцитите съответно <20 000/μl, <50 000/μl и ≥50 000/μl.

Проучванията са се състояли от две фази – фаза преди включване на противовирусно лечение и фаза с противовирусно лечение. Във фазата преди включване на противовирусно лечение пациентите са получавали елтромбопаг на отворен принцип за повишаване на броя на тромбоцитите до ≥90 000/μl при ENABLE 1 и ≥100 000/μl при ENABLE 2. Медианата на времето за достигане на таргетния брой на тромбоцитите ≥90 000/μl (ENABLE 1) или ≥100 000/μl (ENABLE 2) е 2 седмици.

Първичната крайна точка за ефикасност за двете проучвания е била траен вирусологичен отговор (SVR), определен като процент пациенти, при които не се открива HCV-РНК на 24-тата седмица след завършване на планирания период на лечение.

И в двете проучвания при HCV значително по-голяма част от пациентите, лекувани с елтромбопаг (n=201, 21%), са достигнали SVR, в сравнение с лекуваните с плацебо (n=65, 13%) (вж. Таблица 11). Подобрението при тази част от пациентите, които са достигнали SVR, е било съответстващо във всички подгрупи на рандомизиране (изходен брой на тромбоцитите (<50 000 спрямо >50 000), вирусен товар (<800 000 IU/ml спрямо ≥800 000 IU/ml) и генотип (2/3 спрямо 1/4/6)).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 11 Вирусологичен отговор при HCV пациенти в ENABLE 1 и ENABLE 2

	Сборни данни		**ENABLE 1[а]**		**ENABLE 2[б]**	
Пациенти, достигащи таргетен брой тромбоцити и започващи противовирусна терапия[в]	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Елтромбопаг	**Плацебо**	**Елтром-бопаг**	**Плацебо**	**Елтромбопаг**	**Плацебо**
Общ брой пациенти, влизащи във фазата на противо-вирусна терапия	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	% пациенти, достигащи вирусологичен отговор					
Общ SVR[г]	21	13	23	14	19	13
HCV РНК генотип						
Генотип 2/3	35	25	35	24	34	25
Генотип 1/4/6[д]	15	8	18	10	13	7
Нива на албумин[е]						
≤ 35g/l	11	8				
> 35g/l	25	16				
MELD скор[е]						
> 10	18	10				
≤ 10	23	17				

а Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2а (180 µg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 200 mg дневно перорално, разделени на два приема)

б Елтромбопаг, прилаган в комбинация с пегинтерферон алфа-2b (1,5 µg/kg веднъж седмично за 48 седмици за генотип 1/4/6; 24 седмици за генотип 2/3) плюс рибавирин (800 до 1 400 mg дневно перорално, разделени на два приема)

в Таргетният брой тромбоцити е бил ≥90 000/µl за ENABLE 1 и ≥100 000/µl за ENABLE 2. В ENABLE 1, 682 пациенти са рандомизирани във фазата на противовирусно лечение; в последствие обаче 2-ма пациенти са оттеглили информираното си съгласие преди да започнат противовирусно лечение.

г p-стойност <0,05 за елтромбопаг спрямо плацебо

д 64% от пациентите в ENABLE 1 и ENABLE 2 са били генотип 1

е *Post-hoc* анализ

Други вторични находки от проучванията включват: значително по-малко пациенти на лечение с елтромбопаг са прекъснали противовирусната терапия преждевременно, в сравнение с плацебо (45% спрямо 60%, p<0,0001). При по-голяма част от пациентите на елтромбопаг не се е наложило някакво намаляване на дозата на противовирусната терапия, в сравнение с плацебо (45% спрямо 27%). Лечението с елтромбопаг е забавило и намалило случаите на намаляване на дозата на пегинтерферон.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Педиатрична популация
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с елтромбопаг във всички подгрупи на педиатричната популация при вторична тромбоцитопения (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетика
Данните за плазмена концентрация - време на елтромбопаг, получени от 88 пациенти с ИТП в проучванията TRA100773A и TRA100773B, са комбинирани с данни от 111 здрави възрастни участници в популационен фармакокинетичен (PK) анализ. Представени са резултатите за плазмените $AUC_{(0-\tau)}$ и Cmax на елтромбопаг за пациентите с ИТП (Таблица 12).

Таблица 12 Средни геометрични стойности (95% доверителен интервал) на фармакокинетичните параметри за плазмена концентрация на елтромбопаг в стационарно състояние при възрастни с ИТП

Доза на елтромбопаг, веднъж дневно	N	$AUC_{(0-\tau)}$[a], µg.h/ml	C_{max}[a], 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 $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популационни PK *post hoc* резултати.

Данни за плазмената концентрация на елтромбопаг във времето, събрани при 590 пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията TPL103922/ENABLE 1 и TPL108390/ENABLE 2, са комбинирани с данни от пациенти с HCV, включени във фаза II проучване TPL102357, и от здрави възрастни участници в популационен фармакокинетичен анализ. Изчислените плазмени нива на Cmax и $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг за възрастни пациенти с HCV, включени във фаза III проучванията, са представени в Таблица 13 за всяка проучвана доза.

Таблица 13 Средни геометрични стойности (95% CI) на фармакокинетични параметри на елтромбопаг в плазмата в стационарно състояние при пациенти с хронична HCV

Доза на елтромбопаг (веднъж дневно)	N	$AUC_{(0-\tau)}$ (µg.h/ml)	C_{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6,40 (5.97, 6.86)
50 mg	119	166 (143, 192)	9,08 (7.96, 10,35)
75 mg	45	301 (250, 363)	16,71 (14.26, 19,58)
100 mg	96	354 (304, 411)	19,19 (16.81, 21,91)

$AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} въз основа на популационни, фармакокинетични, post-hoc оценки при най-високата доза в данните за всеки пациент.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Абсорбция и бионаличност
Елтромбопаг се абсорбира с пикова концентрация 2 до 6 часа след перорално приложение. Приложението на елтромбопаг едновременно с антиациди и други продукти, съдържащи поливалентни катиони, като млечни продукти и хранителни добавки с минерали, значително намалява експозицията на елтромбопаг (вж. точка 4.2). В проучване за относителна бионаличност при възрастни елтромбопаг под формата на прах за перорална суспензия води до 22% по-висока плазмена $AUC_{(0-\infty)}$, отколкото формата филмирана таблетка. Абсолютната перорална бионаличност на елтромбопаг след приложение при хора не е установена. Въз основа на уринарната екскреция и метаболитите, които се отделят с фецеса, пероралната резорбция на свързаните с лекарството вещества след приложение на еднократна доза 75 mg разтвор на елтромбопаг е оценена на най-малко 52%.

Разпределение
Елтромбопаг се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (>99,9%), главно с албумин. Елтромбопаг е субстрат за BCRP, но не е субстрат за P-гликопротеина или OATP1B1.

Биотрансформация
Елтромбопаг се метаболизира главно чрез разцепване, окисление и конюгация с глюкуронова киселина, глутатион или цистеин. В проучване при хора с радиоизотопно маркиране, елтромбопаг е съставлявал приблизително 64% от $AUC_{(0-\infty)}$ на плазмения радиовъглерод.

Открити са и второстепенни метаболити, получени в резултат на глюкурониране и окисление. *In vitro* проучвания предполагат, че CYP1A2 и CYP2C8 са отговорни за окислителния метаболизъм на елтромбопаг. Уридин дифосфоглюкуронил трансферазите UGT1A1 и UGT1A3 са отговорни за глюкуронирането, а бактерия в долния гастроинтестинален тракт може да е отговорна за разцепването.

Елиминиране
Резорбираният елтромбопаг се метаболизира екстензивно. Главният път на екскреция на елтромбопаг е чрез фецеса (59%), като 31% от дозата се открива в урината под формата на метаболити. Непроменено изходно съединение (елтромбопаг) не се открива в урината.

Непромененият елтромбопаг, екскретиран във фецеса, съставлява приблизително 20% от дозата. Плазменият полуживот на елиминиране на елтромбопаг е приблизително 21-32 часа.

Фармакокинетични взаимодействия
При проучвания при хора с радиоизотопно маркиран елтромбопаг е установено, че глюкуронирането играе незначителна роля в метаболизма на елтромбопаг. Проучвания с човешки чернодробни микрозоми са установили, че UGT1A1 и UGT1A3 са ензимите, отговорни за глюкуронирането на елтромбопаг. Елтромбопаг е инхибитор на голям брой UGT ензими *in vitro*. Клинично значими лекарствени взаимодействия, включващи глюкурониране, не се очакват, поради ограниченото участие на отделните UGT ензими в глюкуронирането на елтромбопаг.

Приблизително 21% от приетата доза елтромбопаг може да претърпи оксидативен метаболизъм. Проучвания с човешки чернодробни микрозоми са установили, че CYP1A2 и CYP2C8 са ензимите, отговорни за окислението на елтромбопаг. Елтромбопаг не инхибира и не индуцира CYP ензимите според *in vitro* и *in vivo* данни (вж. точка 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг е инхибитор на транспортерите OATP1B1и BCRP и повишава експозицията на росувастатин (субстрат на OATP1B1 и BCRP) в клинично изпитване за лекарствени взаимодействия (вж. точка 4.5). В клинични проучвания с елтромбопаг е препоръчано намаляване на дозата на статините с 50%.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Елтромбопаг образува хелати с поливалентни катиони като желязо, калций, магнезий, алуминий, селен и цинк (вж. точки 4.2 и 4.5).

In vitro проучвания показват, че елтромбопаг не е субстрат на транспортиращия органични аниони полипептид, OATP1B1, но е инхибитор на този транспортер (IC50 стойност 2,7 μM [1,2 μg/ml]). *In vitro* проучванията също така показват, че елтромбопаг е субстрат и инхибитор на протеина за резистентност към рак на гърдата (BCRP) (IC50 стойност 2,7 μM [1,2 μg/ml]).

Специални популации пациенти

Бъбречно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с бъбречно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{(0-\infty)}$ на елтромбопаг е била с 32% до 36% по-ниска при пациентите с леко до умерено тежко бъбречно увреждане и с 60% по-ниска при пациентите с тежко бъбречно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с бъбречно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на свободния (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани. Пациентите с нарушена бъбречна функция трябва да използват елтромбопаг с повишено внимание и при строго проследяване, например като си правят изследвания на серумния креатинин и/или анализ на урината (вж. точка 4.2). Ефикасността и безопасността на елтромбопаг не са установени при пациенти с умерено тежко до тежко бъбречно и чернодробно увреждане.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетичните показатели на елтромбопаг са проучвани след приложение на елтромбопаг на възрастни пациенти с чернодробно увреждане. След приложение на еднократна доза от 50 mg, $AUC_{(0-\infty)}$ на елтромбопаг е била с 41% по-висока при пациентите с леко чернодробно увреждане и с 80% до 93% по-висока при пациентите с умерено до тежко чернодробно увреждане, в сравнение със здрави доброволци. Наблюдавано е съществено разнообразие и значимо припокриване на експозициите при пациенти с чернодробно увреждане и здрави доброволци. Концентрациите на несвързания (активен) елтромбопаг (лекарствен продукт, който се свързва във висока степен с плазмените протеини) не са изследвани.

Влиянието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на елтромбопаг след многократно приложение е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави възрастни и 714 пациенти с чернодробно увреждане (673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология). От 714-те пациента, 642 са били с леко чернодробно увреждане, 67 са били с умерено тежко чернодробно увреждане и 2 са били с тежко чернодробно увреждане. В сравнение със здрави доброволци, пациентите с леко чернодробно увреждане са били с приблизително 111% (95% CI: 45% до 283%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, а пациентите с умерено тежко чернодробно увреждане са имали приблизително 183% (95% CI: 90% до 459%) по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг.

Затова елтромбопаг не трябва да се прилага при пациенти с ИТП и чернодробно увреждане (скор по Child-Pugh ≥5), освен ако очакваната полза превишава съществуващия риск от тромбоза на порталната вена (вж. точки 4.2 и 4.4). При пациенти с HCV, започнете елтромбопаг с доза 25 mg веднъж дневно (вж. точка 4.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Раса
Влиянието на източноазиатския произход върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (31 източноазиатци) и при 88 пациенти с ИТП (18 източноазиатци). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, източноазиатските пациенти с ИТП са били с приблизително 49% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти, които не са от източноазиатски произход, главно от европеидната раса (вж. точка 4.2).

Влиянието на източно-/югоизточноазиатския етнически произход върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен, фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (145 от Източна Азия и 69 от Югоизточна Азия). Въз основа на оценките от популационния фармакокинетичен анализ, източно-/югоизточноазиатските пациенти са имали приблизително 55% по-високи стойности на плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациенти от другите раси, които са били предимно от европеидната раса (вж. точка 4.2).

Пол
Влиянието на пола върху фармакокинетичните показатели на елтромбопаг е оценено с популационен фармакокинетичен анализ при 111 здрави възрастни (14 жени) и при

88 пациенти с ИТП (57 жени). Въз основа на данните от популационния фармакокинетичен анализ, пациентите жени с ИТП са били с приблизително 23% по-голяма плазмена $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг, в сравнение с пациентите мъже, без корекция спрямо разликите в теглото.

Влиянието на пола върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 635 пациенти с HCV (260 жени). Според оценка на модела, при жените с HCV, плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с мъжете.

Възраст
Влиянието на възрастта върху фармакокинетиката на елтромбопаг е оценено чрез популационен фармакокинетичен анализ при 28 здрави лица, 673 пациенти с HCV и 41 пациенти с хронично чернодробно заболяване с друга етиология, на възраст от 19 до 74 години. Няма фармакокинетични данни за приложение на елтромбопаг при пациенти на възраст ≥75 години. Според оценка на модела, при пациентите в старческа възраст (≥65 години), плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг е била с приблизително 41% по-висока, в сравнение с по-младите пациенти (вж. точка 4.2).

Педиатрична популация (на възраст от 1 до 17 години)
Фармакокинетиката на елтромбопаг е оценена при 168 педиатрични пациенти с ИТП, приложен веднъж дневно в две проучвания TRA108062/PETIT и TRA115450/PETIT-2. Привидният плазмен клирънс на елтромбопаг след перорално приложение (CL/F) се повишава при повишаване на телесното тегло. Влиянието на расата и пола върху изчисления плазмен CL/F на елтромбопаг е в съответствие между педиатричните и възрастните пациенти. При източно-/югоизточноазиатските педиатрични пациенти с ИТП се наблюдават с приблизително 43% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо тези, които не са от азиатски произход. Педиатричните пациенти с ИТП от женски пол имат с приблизително 25% по-високи стойности на плазмената $AUC_{(0-\tau)}$ на елтромбопаг спрямо пациентите от мъжки пол.

Фармакокинетичните характеристики на елтромбопаг при педиатрични пациенти с ИТП са показани в Таблица 14.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Таблица 14 Средни геометрични (95% CI) на плазмените фармакокинетични показатели на елтромбопаг в стационарно състояние при педиатрични пациенти с ИТП (при схема на прилагане 50 mg веднъж дневно)

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

Данните са представени като средни геометрични (95% CI). $AUC_{(0-\tau)}$ и C_{max} са базирани на популационни фармакокинетични *post hoc* изчисления

5.3 Предклинични данни за безопасност

Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане

Елтромбопаг не стимулира продукцията на тромбоцити при мишки, плъхове и кучета, поради уникалната специфичност на TPO рецептора. Поради тази причина данните от тези животни не са абсолютно точен модел на потенциалните нежелани реакции, свързани с фармакологията на елтромбопаг при хора, включително и проучванията по отношение на репродукцията и за канцерогенност.

Катаракта, свързана с лечението, е установена при гризачи и е била дозо- и време-зависима. При ≥6 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 6 седмици и при плъхове след 28 седмици на прилагане. При ≥ 4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC, катаракта е наблюдавана при мишки след 13 седмици и при плъхове след 39 седмици на прилагане. При дози, които не се понасят от млади плъхове, преди да бъдат отбити, приложени от 4 до 32 ден (равняващи се приблизително на тези при 2-годишно дете в края на периода на приложение), помътняване на окото се наблюдава (не е провеждано хистологично изследване) при 9 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg/ден, основана на AUC. Не е наблюдавана катаракта при млади плъхове, получаващи поносими дози, превишаващи 5 пъти максималната клинична експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП, основана на AUC. Катаракта не е наблюдавана при възрастни кучета след 52 седмици на прилагане при 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Бъбречна тубулна токсичност е наблюдавана в проучвания с продължителност до 14 дни при мишки и плъхове при експозиции, които като цяло са свързани със заболеваемост и смъртност. Тубулна токсичност е наблюдавана и в 2-годишно проучване за канцерогенност при перорално приложение при мишки в дози от 25, 75 и 150 mg/kg/дневно. Ефектите са били по-малко тежки при по-ниски дози и са се характеризирали със спектър от регенеративни промени.

Експозицията при най-ниската доза е била 1,2 или 0,8 пъти клиничната експозиция при хора, основана на AUC, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 0,6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC. Бъбречни ефекти не са наблюдавани при плъхове след 28 седмици или при кучета след 52 седмици при експозиции 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Хепатоцитна дегенерация и/или некроза, често придружена с повишени стойности на чернодробните ензими в серума, е била наблюдавана при мишки, плъхове и кучета в дози, които са били свързани със заболеваемост и смъртност или с недобра поносимост. Не са наблюдавани чернодробни ефекти след хронично приложение при плъхове (28 седмици) и при кучета (52 седмици) при 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни пациенти с ИТП и 3 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти или еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

При дози с недобра поносимост при плъхове и кучета (>10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и >4 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) в краткосрочни проучвания, са наблюдавани намаляване на броя на ретикулоцитите и регенеративна костно-мозъчна еритроидна хиперплазия (само при плъхове). Не са наблюдавани значими ефекти върху еритроцитите или броя на ретикулоцитите при приложение до 28 седмици при плъхове, 52 седмици при кучета и 2 години при мишки или плъхове при максималните поносими дози, които са били 2 до 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и ≤2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

Ендостална хиперостоза е наблюдавана в 28-седмично токсикологично проучване при плъхове в токсична доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти или 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Не са наблюдавани костни промени при мишки и плъхове след доживотна експозиция (2 години) при 4 пъти или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC.

<u>Канцерогенност и мутагенност</u>

Елтромбопаг не е канцерогенен при мишки в дози до 75 mg/kg/дневно или при плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно (експозиции до 4 или 2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC).

Елтромбопаг не е бил мутагенен или кластогенен при бактериален мутационен анализ или в две *in vivo* изследвания при плъхове (синтеза на ДНК в микронуклеуса и извън s-фазата на клетъчния цикъл, 10 или 8 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 7 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на Cmax). В in vitro тест за лимфом при мишки, елтромбопаг е бил гранично позитивен (<3-пъти повишаване на мутационната честота). Тези *in vitro* и *in vivo* находки показват, че елтромбопаг не представлява генотоксичен риск за хора.

<u>Репродуктивна токсичност</u>

Елтромбопаг не е повлиял фертилитета, ранното развитие на ембриона и ембриофеталното развитие при женски плъхове в дози до 20 mg/kg/дневно (2 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или юноши (на възраст 12-17 години) пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и еквивалентна клинична експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Също така, не е наблюдаван ефект върху ембриофеталното развитие при зайци в дози до 150 mg/kg/дневно, най-високата изследвана доза (0,3 до 0,5 пъти

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и при HCV пациенти при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Въпреки това, при токсична за майката доза от 60 mg/kg/дневно (6 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) при плъхове, лечението с елтромбопаг е било свързано с ембрионален леталитет (повишена пре- и постимплантационна загуба), намалено телесно тегло на фетуса и намалено тегло на бременната матка в проучване на женския фертилитет, както и с ниска честота на цервикални ребра и намалено телесно тегло на фетуса в проучване на ембриофеталното развитие. Елтромбопаг трябва да се прилага по време на бременност, само ако очакваните ползи оправдават потенциалните рискове за плода (вж. точка 4.6). Елтромбопаг не е засегнал фертилитета при мъжки плъхове в дози до 40 mg/kg/дневно, най-висока изследвана доза (3 пъти клиничната експозиция при хора при пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 2 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове не са наблюдавани нежелани ефекти върху бременността, раждането и кърменето при F0 женски плъхове при дози, които не са токсични за майката (10 и 20 mg/kg/дневно), не са наблюдавани ефекти върху растежа, развитието, невроповеденческата и репродуктивната функция на потомството (F1). Елтромбопаг е открит в плазмата на всички F1 малки за целия 22-часов период на вземане на проби след приложение на лекарствения продукт на F0 майки, което предполага, че експозицията на малките на елтромбопаг най-вероятно е настъпвала в резултат на кърменето.

Фототоксичност

In vitro проучвания с елтромбопаг показват потенциален риск от фототоксичност, обаче при гризачи не е имало данни за кожна фототоксичност (10 или 7 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 5 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC) или очна фототоксичност (≥ 4 пъти клиничната експозиция при хора, при възрастни или педиатрични пациенти с ИТП при доза 75 mg дневно и 3 пъти клиничната експозиция при хора, при пациенти с HCV при доза 100 mg дневно, основана на AUC). Освен това при клинично фармакологично проучване с 36 участници, не са намерени данни, че фоточувствителността се повишава след приложение на 75 mg елтромбопаг. Това е измерено чрез индекс на забавена фототоксичност. Въпреки това не може да се изключи потенциален риск от фотоалергия, тъй като не може да се проведе конкретно предклинично проучване.

Проучвания при ювенилни животни

При приложение на дози над поносимите при плъхове преди отбиване, се наблюдава помътняване на окото. При приложение на поносими дози, не се наблюдава помътняване на окото (вж. по-горе точка „Фармакологична безопасност и токсичност при многократно прилагане“). В заключение, като се вземат предвид границите на експозиция въз основа на AUC, не може да се изключи риск за развитие на катаракта, свързана с приема на елтромбопаг при педиатрични пациенти. Липсват находки при младите плъхове, които да предполагат наличието на по-голям риск от токсичност при лечение с елтромбопаг на педиатричните пациенти спрямо възрастни пациенти с ИТП.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката
Целулоза, микрокристална
Манитол
Повидон

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Изомалт (Е953)
Калциев силикат
Натриев нишестен гликонат
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката
Тосиета 25 mg и 50 mg филмирани таблетки
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, червен (Е172)
Железен оксид, жълт (Е172)
Триацетин

Тосиета 75 mg филмирани таблетки
Хипромелоза
Титанов диоксид (Е171)
Железен оксид, червен (Е 172)
Триацетин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Филмирани таблетки
Тосиета 25 mg, 50 mg и 75 mg филмирани таблетки
Блистери от OPA/AL/PVC-AL, опаковани в кутии, съдържащи 14, 28 или 84 филмирани таблетки, еднодозови блистери, опаковани в кутии, съдържащи 14x1, 28x1 или 84x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130
Dolní Měcholupy
102 37 Prague 10
Чешка република

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тосиета 25 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240106
Тосиета 50 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240107
Тосиета 75 mg филмирани таблетки, Рег. №: 20240108

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29.04.2024 г.
Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

13.05.2026 г.