

# REVOLADE\*14CPR RIV 25MG

Principio Attivo

## ELTROMBOPAG OLAMINA

<b>Prezzo:</b> €	<b>ATC:</b> B02BX05
<b>Classe:</b> NC	<b>Forma:</b> compresse rivestite
<b>Prescr:</b> rr - ripetibile 10v in 6mesi	<b>Conten:</b> blister
<b>Regime:</b> non concedibile	<b>Ditta:</b> GLAXOSMITHKLINE SpA
<b>Tipo:</b> farmaco osped. esitabile	<b>Immissione:</b> 09.03.2011
<b>Conserv:</b> nessuna partic.condiz.di cons.	<b>Tab. Stup:</b>

---

### MONOGRAFIA

#### Indicazioni

Pazienti adulti affetti da porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica (PTI) splenectomizzati che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline). Può essere preso in considerazione come trattamento di seconda linea nei pazienti adulti non splenectomizzati precedentemente trattati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato.

#### Posologia

Il trattamento con eltrombopag deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento delle malattie ematologiche. Il dosaggio richiesto di eltrombopag deve essere individuato sulla base della conta piastrinica del paziente. L'obiettivo del trattamento con eltrombopag non deve essere la normalizzazione della conta piastrinica, ma il mantenimento della conta piastrinica al di sopra del livello di rischio emorragico ( $\geq 50.000/\text{microlitro}$ ). Nella maggior parte dei pazienti, sono necessarie 1-2 settimane per avere aumenti misurabili della conta piastrinica. Adulti: la dose iniziale raccomandata di eltrombopag è di 50 mg una volta al giorno. Per i pazienti di origine est-asiatica, si deve iniziare il trattamento con eltrombopag alla dose ridotta di 25 mg una volta al giorno. Monitoraggio e aggiustamento della dose: dopo l'inizio del trattamento con eltrombopag, aggiustare la dose per raggiungere e mantenere una conta piastrinica  $\geq 50.000/\text{microlitro}$  come necessario per ridurre il rischio di sanguinamenti. Non superare la dose di 75 mg al giorno. I parametri ematochimici ed ematici devono essere monitorati regolarmente durante la terapia con eltrombopag ed il regime posologico di eltrombopag deve essere modificato in base alla conta piastrinica. Durante la terapia con eltrombopag, devono essere valutati settimanalmente la conta ematica completa, inclusa la conta piastrinica e lo striscio di sangue periferico, fino a quando una conta piastrinica stabile non sia stata raggiunta ( $\geq 50.000/\text{microlitro}$  per almeno 4 settimane). Successivamente si devono effettuare mensilmente una conta ematica completa, comprensiva di conta piastrinica e di striscio di sangue periferico. Si deve utilizzare il più basso regime posologico efficace per mantenere la conta piastrinica, come clinicamente indicato. Aggiustamento della dose di eltrombopag. Conta piastrinica  $< 50.000/\text{microlitro}$  a seguito di almeno 2 settimane di terapia: aumento della dose giornaliera di 25 mg fino a un massimo di 75 mg al giorno; conta piastrinica da  $\geq 50.000/\text{microlitro}$  a  $\leq 150.000/\text{microlitro}$ : usare la dose più bassa di eltrombopag e/o il trattamento concomitante della PTI per mantenere una conta piastrinica che eviti o riduca i sanguinamenti; conta piastrinica da  $> 150.000/\text{microlitro}$  a

$\leq 250.000/\text{microlitro}$ : ridurre la dose giornaliera di 25 mg; attendere 2 settimane per stabilire gli effetti di questo aggiustamento della dose e di tutti i successivi; conta piastrinica  $> 250.000/\text{microlitro}$ : interrompere eltrombopag; aumentare la frequenza del monitoraggio delle piastrine a due volte a settimana. Una volta che la conta piastrinica è  $\leq 100.000/\text{microlitro}$ , riniziare la terapia alla dose giornaliera ridotta di 25 mg. Eltrombopag può essere somministrato in aggiunta ad altri medicinali per la PTI. Modificare il regime posologico dei medicinali per la PTI concomitanti, come clinicamente appropriato, per evitare aumenti eccessivi della conta piastrinica durante la terapia con eltrombopag. Attendere almeno 2 settimane per vedere l'effetto di qualsiasi aggiustamento della dose sulla risposta piastrinica del paziente prima di considerare un altro aggiustamento della dose. L'aggiustamento standard della dose di eltrombopag, sia in diminuzione che in aumento, deve essere di 25 mg una volta al giorno. Tuttavia in alcuni pazienti può essere richiesta una combinazione di compresse rivestite con film di differente dosaggio in giorni differenti. Interruzione del trattamento Il trattamento con eltrombopag deve essere interrotto se la conta piastrinica non aumenta ad un livello sufficiente ad evitare sanguinamenti clinicamente importanti dopo quattro settimane di terapia con 75 mg di eltrombopag una volta al giorno. I pazienti devono essere sottoposti a valutazione clinica periodicamente e la prosecuzione del trattamento deve essere decisa su base individuale dal medico curante. La ricomparsa della trombocitopenia è possibile con l'interruzione del trattamento. Nei pazienti con insufficienza renale non è necessario un aggiustamento della dose. I pazienti con insufficienza della funzione renale devono usare eltrombopag con cautela e sotto stretto controllo, ad esempio effettuando il controllo della creatinina sierica e/o le analisi delle urine. Eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (punteggio Child-Pugh  $> 7$ ) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta. Se l'uso di eltrombopag è considerato necessario, la dose iniziale deve essere di 25 mg una volta al giorno. Il rischio di eventi tromboembolici (ETE) è risultato aumentato nei pazienti con insufficienza epatica cronica trattati con eltrombopag 75 mg una volta al giorno per due settimane in preparazione a procedure invasive. L'uso non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni di età a causa dei dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia. Vi sono dati limitati sull'uso di eltrombopag in pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Negli studi clinici con eltrombopag, non sono state osservate nel complesso differenze clinicamente significative nella sicurezza di eltrombopag tra soggetti di almeno 65 anni e soggetti più giovani. Altre esperienze cliniche riportate non hanno identificato differenze nelle risposte tra pazienti anziani e giovani, ma non può essere esclusa una maggiore sensibilità di alcuni soggetti più anziani. L'inizio di eltrombopag alla dose ridotta di 25 mg una volta al giorno può essere preso in considerazione per i pazienti di origine est-asiatica. Si deve continuare a controllare la conta piastrinica del paziente e a seguire i criteri standard per ulteriori modifiche della dose. Le compresse devono essere somministrate per via orale. Eltrombopag deve essere assunto almeno quattro ore prima e dopo qualsiasi prodotto come antiacidi, prodotti caseari (o altri prodotti alimentari contenenti calcio), o supplementi minerali contenenti cationi polivalenti.

### **Effetti indesiderati**

Frequenza reazioni avverse: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); molto raro ( $< 1/10000$ ); non nota. Infezioni ed infestazioni. Non comune: faringite, infezioni del tratto urinario, influenza, rinofaringite, herpes orale, polmonite, sinusite, tonsillite, infezioni del tratto respi

ratorio superiore. Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi). Non comune: tumore del tratto rettosigmoideo. Patologie del sistema emolinfopoietico. Non comune: anemia, anisocitosi, eosinofilia, anemia emolitica, leucocitosi, mielocitosi, trombocitopenia, aumento dell'emoglobina, aumento della conta dei neutrofili a banda, riduzione dell'emoglobina, presenza di mielociti, aumento della conta piastrinica, riduzione della conta dei globuli bianchi. Disturbi del sistema immunitario. Non comune: ipersensibilità. Disturbi del metabolismo e della nutrizione. Non comune: anoressia, ipopotassiemia, diminuzione dell'appetito, aumento dell'appetito, gotta, ipocalcemia, aumento dell'acido urico nel sangue. Disturbi psichiatrici. Comune: insonnia; non comune: disturbi del sonno, ansia, depressione, apatia, alterazioni dell'umore, facilità al pianto. Patologie del sistema nervoso. Molto comune: cefalea; comune: parestesie; non comune: capogiri, disgeusia, ipoestesia, sonnolenza, emicrania, tremori, disturbi dell'equilibrio, disestesia, emiparesi, emicrania con aura, neuropatia periferica, neuropatia sensoriale periferica, disturbi del linguaggio, neuropatia tossica, cefalea vascolare. Patologie dell'occhio. Comune: cataratta, secchezza oculare; non comune: visione offuscata, opacità lenticolare, astigmatismo, cataratta corticale, emorragia congiuntivale, dolore oculare, aumento della lacrimazione, emorragia retinica, epiteliopatia pigmentosa della retina, riduzione dell'acuità visiva, insufficienza visiva, anomalie nei test di acuità visiva, blefarite e cheratocongiuntivite secca. Patologie dell'orecchio e del labirinto. Non comune: dolore all'orecchio, vertigini. Patologie cardiache. Non comune: tachicardia, infarto miocardico acuto, disturbi cardiovascolari, cianosi, palpitazioni, tachicardia sinusale, prolungamento del tratto QT dell'elettrocardiogramma. Patologie vascolari. Non comune: trombosi venosa profonda, ipertensione, embolia, vampate di calore, tromboflebite superficiale, rossore, ematoma. Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche. Non comune: epistassi, embolia polmonare, infarto polmonare, tosse, fastidio al naso, vesciche nell'orofaringe, dolore all'orofaringe, disturbi dei seni paranasali, sindrome da apnea del sonno. Patologie gastroentero-intestinali. Comune: nausea, diarrea, stipsi, dolore all'addome superiore; non comune: fastidio addominale, distensione addominale, secchezza della bocca, dispepsia, vomito, dolore addominale, sanguinamento gengivale, glossodinia, emorroidi, emorragia nella bocca, tensione addominale, feci scolorite, flatulenza, avvelenamento alimentare, movimenti addominali frequenti, ematemesi, fastidio alla bocca. Patologie epatobiliari. Comune: aumento dell'alanina aminotransferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della bilirubina ematica, iperbilirubinemia, anomalie della funzionalità epatica; non comune: aumento delle transaminasi, aumento degli enzimi epatici, colestasi, lesioni epatiche, epatite. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo. Comune: rash, prurito, alopecia; non comune: ecchimosi, iperidrosi, prurito generalizzato, orticaria, dermatosi, petecchie sudorazione fredda, eritema, melanosi, sudorazione notturna, disturbi della pigmentazione, scolorimento della pelle, esfoliazione della pelle, gonfiore del viso. Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo. Comune: artralgia, mialgia, spasmi muscolari, dolore osseo; non comune: debolezza muscolare, dolore alle estremità, sensazione di pesantezza. Patologie renali e urinarie. Non comune: insufficienza renale, leucocituria, nefrite lupoide, nicturia, proteinuria, aumento dell'urea ematica, aumento della creatinemia, aumento del rapporto proteina/creatinina. Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione. Comune: affaticamento, edema periferico; non comune: dolore toracico, sensazione di calore, dolore, emorragia nel sito di iniezione parenterale, astenia, sensazione di nervosismo, disturbo non definito, infiammazione delle ferite, malattia simil-influenzale, malessere, infiammazione delle mucose, dolore toracico non cardiaco, ipertensione, sensazione di corpo estraneo. Esami diagnostici. Non comune: aumento dell'albumina ematica, aumento della fosfatasi alcalina ematica, aumento delle proteine totali, aumento del peso, riduzione dell'albumina em

atica, aumento del pH urinario. Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura. Non comune: contusione, scottatura. Eventi tromboembolici (ETE): in 3 studi clinici controllati e 2 non controllati, tra i pazienti adulti con PTI cronica che ricevevano eltrombopag (n = 446), 17 soggetti hanno presentato un totale di 19 eventi tromboembolici, che includevano (in ordine decrescente di frequenza) trombosi venosa profonda (n = 6), embolia polmonare (n = 6), infarto miocardico acuto (n = 2), infarto cerebrale (n = 2), embolia (n = 1) (vedere paragrafo 4.4). In uno studio controllato con placebo, dopo 2 settimane di trattamento in preparazione di procedure invasive, 6 su 261 pazienti con malattia epatica cronica (punteggio Child-Pugh <12, punteggio Meld <24) hanno presentato 7 eventi tromboembolici del sistema venoso portale. Un ulteriore paziente ha manifestato un infarto miocardico 20 giorni dopo l'ultima dose di trattamento, che rimane in cieco, dello studio. Trombocitopenia dopo interruzione del trattamento: nei 3 studi clinici controllati, sono state osservate riduzioni transitorie della conta piastrinica a livelli inferiori a quelli basali a seguito dell'interruzione e del trattamento nell'8 % del gruppo eltrombopag e nell'8 % del gruppo placebo, rispettivamente. Aumento della reticolina nel midollo osseo: nell'ambito del programma, nessun soggetto ha presentato evidenze di anomalie del midollo osseo clinicamente rilevanti o rilievi clinici che indicassero disfunzione del midollo osseo. In un paziente, il trattamento con eltrombopag è stato interrotto a causa della reticolina nel midollo osseo.

### **Controindicazioni**

Ipersensibilità ad eltrombopag o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

### **Interazioni**

>>Effetti di eltrombopag sugli altri medicinali. Inibitori della HMG CoA riduttasi: studi in vitro hanno dimostrato che eltrombopag non è un substrato per il polipeptide trasportatore organico anionico OATP1B1, ma è un inibitore di questo trasportatore. Studi in vitro hanno anche dimostrato che eltrombopag è un substrato ed un inibitore della proteina di resistenza del tumore mammario (BCRP). La somministrazione di eltrombopag 75 mg una volta al giorno per 5 giorni con una dose singola da 10 mg di rosuvastatina, substrato di OATP1B1 e BCRP, a 39 soggetti adulti sani ha aumentato la C<sub>max</sub> plasmatica di rosuvastatina del 103 % (90 % IC: 82 %, 126 %) e la AUC 0-infinito del 55 % (90 % IC: 42 %, 69 %). Sono attese anche interazioni con altri inibitori della HMG-CoA riduttasi, incluse pravastatina, simvastatina e lovastatina, tuttavia, non sono attese interazioni clinicamente significative tra eltrombopag e atorvastatina o fluvastatina. In caso di co-somministrazione con eltrombopag, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose delle statine e deve essere intrapreso un attento monitoraggio degli effetti indesiderati delle statine. Substrati OATP1B1 e BCRP: la somministrazione concomitante di eltrombopag e substrati OATP1B1 e BCRP deve essere intrapresa con cautela. Substrati del citocromo P450: negli studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani, eltrombopag (fino a 100 µM) non ha mostrato alcuna inibizione in vitro degli enzimi 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5, e 4A9/11 del CYP450 ed è stato un inibitore di CYP2C8 e CYP2C9 misurato utilizzando paclitaxel e diclofenac come substrati sonda. La somministrazione di eltrombopag 75 mg una volta al giorno per 7 giorni a 24 soggetti maschi sani non ha inibito o indotto il metabolismo dei substrati sonda per 1A2 (caffaina), 2C19 (omeprazolo), 2C9 (flurbiprofene), o 3A4 (midazolam) nell'uomo. Nessuna interazione clinicamente significativa è attesa quando eltrombopag ed i substrati CYP450 sono somministrati in concomitanza. >>Effetti degli altri medicinali su eltrombopag. Cationi polivalenti (chelazione): eltrombopag chela i cationi polivalenti quali ferro, calcio, magnesio

, alluminio, selenio e zinco. La somministrazione di una singola dose da 75 mg di eltrombopag con un antiacido contenente un catione polivalente (1524 mg di idrossido di alluminio e 1425 mg di carbonato di magnesio) riducono la AUC 0-infinito plasmatica di eltrombopag fino al 70 % (90 % IC: 64 %, 76 %) e la Cmax fino al 70 % (90 % IC: 62 %, 76 %). Antiacidi, prodotti caseari ed altri prodotti contenenti cationi polivalenti, come i supplementi minerali, devono essere somministrati almeno a quattro ore di distanza dalla somministrazione di eltrombopag, per evitare una significativa riduzione dell'assorbimento di eltrombopag dovuta alla chelazione. Interazione con il cibo: la somministrazione di una singola dose da 50 mg di eltrombopag con una colazione standard ad alto contenuto calorico e di grassi, che includeva prodotti caseari, ha ridotto la AUC0-infinito plasmatica di eltrombopag fino al 59 % (90 % IC: 54 %, 64 %) e la Cmax fino al 65 % (90 % IC: 59 %, 70 %). Cibi con basso contenuto in calcio [ $< 50$  mg di calcio] inclusi frutta, prosciutto magro, manzo e succhi di frutta senza integrazioni (senza aggiunte di calcio, magnesio, ferro), latte di soia senza integrazioni, e grano senza integrazioni non hanno impattato in modo significativo l'esposizione plasmatica di eltrombopag, nonostante il contenuto di calorie e grassi. Lopinavir/ritonavir: la somministrazione concomitante di eltrombopag con lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) può causare una riduzione della concentrazione di eltrombopag. Uno studio in 40 volontari sani ha dimostrato come la somministrazione concomitante di una singola dose di 100 mg di eltrombopag con una dose ripetuta di 400 / 100 mg di LPV/RTV due volte al giorno ha determinato una riduzione della AUC (0-infinito) di eltrombopag del 17 % (90 % IC: 6,6 %; 26,6 %). Pertanto deve essere usata cautela quando si somministra eltrombopag in concomitanza a LPV/RTV. La conta piastrinica deve essere attentamente monitorata per assicurare una gestione clinica appropriata della dose di eltrombopag quando la terapia con lopinavir/ritonavir venga iniziata o interrotta. Medicinali per il trattamento della PTI: i medicinali utilizzati negli studi clinici nel trattamento della PTI in combinazione con eltrombopag includevano corticosteroidi, danazolo, e/o azatioprina, immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), e immunoglobuline anti-D. La conta piastrinica deve essere monitorata quando eltrombopag viene somministrato in combinazione con altri medicinali per il trattamento della PTI, per evitare che la conta piastrinica sia fuori del range raccomandato.

## **Avvertenze**

La diagnosi di PTI nei pazienti adulti e anziani deve essere confermata escludendo altre patologie che presentano trombocitopenia. Si deve prendere in considerazione di effettuare aspirato e biopsia midollare nel corso della malattia e del trattamento, particolarmente nei pazienti di età superiore ai 60 anni, con sintomi sistemici o segni anomali. L'efficacia e la sicurezza di eltrombopag non sono state stabilite nell'uso in altre condizioni di trombocitopenia, incluse la trombocitopenia indotta da chemioterapia e le sindromi mielodisplasiche (SMD). La somministrazione di eltrombopag può causare anomalie della funzione epatica. Negli studi clinici con eltrombopag, sono stati osservati aumenti nel siero di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST) e bilirubina. Queste alterazioni sono state per lo più lievi (Grado 1-2), reversibili e non accompagnate da sintomi clinicamente significativi che avrebbero indicato un'insufficienza della funzione epatica. Nell'ambito dei 3 studi controllati con placebo, 1 paziente del gruppo placebo e 1 paziente del gruppo eltrombopag hanno presentato nei test epatici un'anomalia di Grado 4. ALT, AST e bilirubina sierici che devono essere misurate prima di iniziare eltrombopag, ogni 2 settimane durante la fase di aggiustamento della dose e mensilmente dopo aver raggiunto una dose stabile. Le anomalie nei test epatici sierici devono essere valutate ripetendo i test entro 3-5 giorni. Se le anomalie

sono confermate, i test epatici sierici devono essere monitorati fino a quando le anomalie si risolvono, si stabilizzano o vengono ripristinati i livelli basali. La somministrazione di eltrombopag deve essere interrotta se i livelli di ALT aumentano ( $\geq 3$  volte il limite normale superiore [ULN]) e sono: progressivi, o persistono per  $\geq 4$  settimane, o sono accompagnati da un aumento della bilirubina diretta, o sono accompagnati da sintomi clinici di danno epatico o evidenze di scompenso epatico. Usare cautela quando si somministra eltrombopag a pazienti con malattia epatica. Complicazioni trombotiche/tromboemboliche possono presentarsi in pazienti con PTI. Conte piastriniche al di sopra del range normale presentano un rischio teorico di complicanze trombotiche/tromboemboliche. Negli studi clinici con eltrombopag gli eventi tromboembolici sono stati osservati con conte piastriniche basse o normali. Deve essere usata cautela quando si somministra eltrombopag a pazienti con fattori di rischio noti per tromboembolismo, inclusi ma non limitati a fattori di rischio ereditari, età avanzata, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, neoplasie maligne, terapia contraccettiva o ormonale sostitutiva, interventi chirurgici/traumi, obesità e abitudine al fumo. La conta piastrinica deve essere monitorata attentamente e deve essere presa in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con eltrombopag se la conta delle piastrine supera i livelli richiesti. Il rapporto rischio-beneficio deve essere preso in considerazione nei pazienti a rischio di eventi tromboembolici di qualsiasi eziologia. Il rischio di eventi tromboembolici (ETE) è risultato aumentato nei pazienti con insufficienza epatica cronica a trattati con eltrombopag 75 mg una volta al giorno per due settimane in preparazione a procedure invasive. Pertanto, eltrombopag non deve essere utilizzato nei pazienti con insufficienza epatica da moderata a grave (punteggio Child-Pugh  $> 7$ ) a meno che il beneficio atteso superi il rischio identificato di trombosi della vena porta. Sanguinamento a seguito dell'interruzione di eltrombopag: è probabile che la trombotopenia si presenti di nuovo al momento dell'interruzione del trattamento con eltrombopag. A seguito dell'interruzione di eltrombopag, la conta piastrinica ritorna ai livelli iniziali entro 2 settimane nella maggioranza dei pazienti, cioè aumenta il rischio di sanguinamenti e in alcuni casi può portare a sanguinamenti. Questo rischio è aumentato se il trattamento con eltrombopag è interrotto in presenza di anticoagulanti ed agenti anti-piastrinici. Si raccomanda, nel caso il trattamento con eltrombopag venga interrotto, di riprendere il trattamento della PTI secondo le attuali linee guida di trattamento. In aggiunta, la gestione medica può includere la cessazione della terapia anticoagulante e/o anti-piastrinica, l'inversione dell'anticoagulazione, o il supporto piastrinico. La conta piastrinica deve essere monitorata settimanalmente per 4 settimane dopo l'interruzione di eltrombopag. Formazione di reticolina nel midollo osseo e rischio di fibrosi del midollo osseo: eltrombopag può aumentare il rischio di sviluppo o progressione di fibre di reticolina all'interno del midollo osseo. La rilevanza di queste alterazioni non è stata ancora stabilita. Prima di iniziare con eltrombopag, si deve esaminare attentamente lo striscio di sangue periferico per stabilire il livello di base delle anomalie morfologiche cellulari. Dopo l'identificazione di una dose stabile di eltrombopag, effettuare mensilmente una conta ematica completa, con conta differenziale dei globuli bianchi. Se si osservano cellule immature o displastiche, si deve esaminare lo striscio di sangue periferico per la presenza di nuove anomalie morfologiche o di un peggioramento delle stesse (ad esempio, globuli rossi a goccia (dacriociti) e nucleati, globuli bianchi immaturi) o citopenia. Se il paziente sviluppa nuove anomalie morfologiche o un peggioramento delle stesse o citopenia, si deve interrompere il trattamento con eltrombopag e prendere in considerazione una biopsia midollare, comprensiva della valutazione per la fibrosi. Neoplasie e maligne e progressione di neoplasie maligne. Gli agonisti del TPO-R sono fattori di crescita che inducono proliferazione e differenziazione delle cellule progenitrici trombopoietiche, e produzione di piastrine

. Il TPO-R è espresso in modo predominante sulla superficie delle cellule della linea mieloide. Per gli agonisti del TPO-R esiste un rischio teorico che possano stimolare la progressione di pre-esistenti emopatie neoplastiche come la sindrome mielodisplastica. Cataratta è stata osservata negli studi tossicologici di eltrombopag nei roditori. Si raccomanda il monitoraggio routinario dei pazienti per la cataratta. Una perdita della risposta o un fallimento nel mantenere la risposta piastrinica al trattamento con eltrombopag entro il range terapeutico raccomandato deve attivare la ricerca dei fattori causali, incluso un aumento della reticolina nel midollo osseo.

## **Gravidanza**

Non vi sono dati, o sono in quantità limitata, relativi all'impiego di eltrombopag in donne in gravidanza. Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva. Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Il farmaco non è raccomandato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non utilizzano contraccettivi. Non è noto se eltrombopag / i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Studi nell'animale hanno mostrato che eltrombopag è probabilmente escreto nel latte; pertanto non si può escludere un rischio per il bambino che viene allattato. Si deve prendere una decisione se interrompere l'allattamento o continuare / astenersi dalla terapia con il medicinale, valutando il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.