

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVOPAG 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 50 mg eltrombopaga eşdeğer 60,35 mg eltrombopag seskietanolamin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Kahverengi, yuvarlak, bikonveks bir tarafında 50 kazılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

REVOPAG, diğer tedavilere dirençli (örneğin kortikosteroid, immüoglobulinler veya splenektomiye rağmen) ya da splenektominin kontrendike olduğu veya yapılamadığı durumlarda 1 yaşından itibaren kronik immün trombositopenik purpura (ITP) hastalarının tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eltrombopag tedavisi hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve bu kişinin gözetiminde uygulanmalıdır.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır.

Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayılarının normale çekilmesi değildir.

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni

≥50.000/mikrolitre'lik bir trombosit sayımına ulaşmak ve bunu sürdürmek için en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları trombosit sayım yanıtını temel almaktadır.

Trombosit sayılarını normal düzeye getirmek için eltrombopag kullanmayınız. Klinik çalışmalarda trombosit sayıları genel olarak eltrombopag başlatıldıktan sonraki 1 ila 2 hafta içinde yükselmekte ve ilacın bırakılmasından sonra 1 ila 2 hafta içinde düşmektedir.

6 ve 17 yaş arası pediyatrik ve erişkin popülasyon

Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu günde bir kez alınan 50 mg'dır. Doğu/Güneydoğu Asya kökenli hastalar için eltrombopag dozu düşürülerek tedaviye günde bir kez 25 mg dozu ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

1-5 yaş arası pediyatrik popülasyon

Eltrombopagin önerilen başlangıç dozu günde bir kez 25 mg'dır.

Takip ve doz ayarlaması

Eltrombopag tedavisine başlandıktan sonra kanama riskinin azaltılması için gerektiğinde dozu trombosit sayımının ≥ 50.000 /mikrolitre olması ve bu düzeyin korunması için ayarlayınız. Günlük doz 75 mg'ı aşmamalıdır.

Klinik hematoloji ve karaciğer testleri eltrombopag tedavisi boyunca düzenli şekilde izlenmeli ve eltrombopag dozu Tablo 1'de belirtildiği gibi trombosit sayılarına göre değiştirilmelidir. Eltrombopag ile tedavi sırasında trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil tam kan sayımları (CBC), stabil trombosit sayımı (en az 4 hafta ≥ 50.000 /mikrolitre) elde edilene kadar haftada bir değerlendirilmelidir. Trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil CBC daha sonra ayda bir yapılmalıdır.

Tablo 1: ITP hastalarında Eltrombopag dozunun ayarlanması

Trombosit Sayımı	Dozun ayarlanması veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben < 50.000 /mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 75 mg/gün'e çıkarılmalıdır.*
≥ 50.000 /mikrolitre ila ≤ 150.000 /mikrolitre	Kanamamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayısının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı ITP tedavisi uygulanmalıdır.
> 150.000 /mikrolitre ila ≤ 250.000 /mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi için 2 hafta bekleyiniz.**
> 250.000 /mikrolitre	Eltrombopag tedavisini kesiniz; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarınız. Trombosit sayımı ≤ 100.000 /mikrolitre düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatınız.

*Günaşırı 25 mg eltrombopag kullanan hastalarda doz günde bir kez 25 mg'a yükseltilir.

**Günde bir kez 25 mg eltrombopag kullanan hastalarda günde bir kez 12,5 mg dozunu vermek ya da alternatif olarak günaşırı 25 mg dozunu vermek düşünülmelidir.

Eltrombopag diğer ITP ürünlerine ek olarak uygulanabilir. Eltrombopag ile tedavi sırasında trombosit sayımlarında aşırı artışların önlenmesi için tıbbi açıdan uygun durumda eş zamanlı olarak kullanılan ITP ürünleri doz rejimini değiştiriniz.

Dozda başka bir ayarlama yapılmadan önce, hastanın trombosit düzeyinde önceki doz ayarlamasının etkisinin görülmesi için en az iki hafta bekleyiniz.

Standart eltrombopag doz ayarlaması (artırma veya azaltma) günde bir kez 25 mg'dır.

Tedavinin kesilmesi

Trombosit sayımları, günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag tedavisi ile 4 haftanın ardından klinik açıdan önemli kanamanın önlenmesi için yeterli düzeye çıkmazsa eltrombopag tedavisi kesilmelidir.

Hastalar periyodik olarak klinik açıdan değerlendirmeli ve tedaviye devam edilmesi kararı tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak verilmelidir. Splenektomi uygulanmamış hastalarda bu durum, splenektomiye göre değerlendirmeyi içermelidir. Tedavinin kesilmesiyle trombositopenin yeniden ortaya çıkması olasıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

Tabletler oral yolla alınmalıdır. Eltrombopag antiasidler, süt ürünleri (veya kalsiyum içeren diğer gıda ürünleri) veya polivalan katyonlar (Örn; demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko) içeren mineral takviyeleri gibi ürünleri almadan en az 2 saat önce veya aldıktan en az dört saat sonra kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar (örneğin serum kreatinin testi ve/veya idrar analizi ile) yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Eltrombopag, beklenen yarar, portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında (Child-Pugh skoru \geq 5) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında eltrombopag kullanımı gerekiyorsa başlangıç dozu günde bir kez alınan 25 mg olmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag başlanmasının ardından, doz artırmadan önce 3 hafta bekleyiniz.

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak iki hafta süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag dozu verilen kronik karaciğer hastalığı bulunan, ITP'nin eşlik etmediği, trombositopenik hastalarda

(trombosit sayısı <50.000/mikrolitre) tromboembolik olayların riskinin (TEO) arttığı belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

REVOPAG sınırlı etkililik ve güvenilirlik verisi nedeniyle kronik ITP’de 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için önerilmemektedir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri ITP’li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur ve 85 yaş üzerindeki ITP’li hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. Eltrombopag ile yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş ve üstündeki denekler ile daha genç denekler arasında eltrombopag güvenliliği açısından klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimlerde yaşlı ve genç denekler arasında yanıtta farklılık tanımlanmamış olmakla birlikte bazı yaşlı hastalarda daha yüksek duyarlılık göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.2).

Doğu/Güneydoğu Asyalı hastalar:

Doğu/Güneydoğu Asya kökenli yetişkin ve pediyatrik ITP hastaları için eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlanılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Hastanın trombosit sayımının izlenmesine devam edilmeli ve sonraki doz değişiklikleri için standart kriterler izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

REVOPAG, eltrombopag veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatotoksisite riski:

Eltrombopag uygulaması hayati risk taşıyabilecek anormal karaciğer fonksiyonu ve şiddetli hepatotoksisiteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir. Eltrombopag; UGT1A1 ve OATP1B1’i inhibe eder, bu da dolaylı hiperbilirubinemiye yol açabilir. Eğer bilirubin seviyeleri yükseldiyse fraksiyonasyona bakılmalıdır. Anormal serum karaciğer testleri, 3 ila 5 gün içinde tekrar test edilerek değerlendirilmelidir. Anormallikler doğrulanırsa anormal serum karaciğer testleri düzelinceye, stabil hale gelene veya bazal değerlere dönene kadar izlenmelidir. ALT düzeyleri yükselirse (karaciğer fonksiyonu normal hastalarda normalin üst sınırının [x ULN] 3 katına çıkarsa veya tedavi öncesinde transaminazlarında yükselmeler olan hastalarda başlangıç değerinin ≥ 3 katı ya da >5 x ULN [hangisi daha düşükse]) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:

- progresif nitelikteyse veya,

- ≥ 4 hafta sürerse veya,
- direkt bilirubin düzeyinde artış eşlik ederse veya,
- karaciğer hasarına ilişkin klinik semptomlar veya hepatik dekompanseasyona ilişkin kanıtlar mevcutsa.

Karaciğer hastalığı bulunan kişilerde eltrombopag kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında eltrombopag uygulanırken daha düşük başlangıç dozu ile tedaviye başlanmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanırken yakın takip gereklidir. (bkz. Bölüm 4.2).

Karaciğer dekompanseasyonu (interferon ile birlikte kullanım):

Kronik hepatit C'si olan hastalarda karaciğer dekompanseasyonu: Düşük albümin düzeylerine (≤ 35 g/l) sahip ya da başlangıçta son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru ≥ 10 olan hastalarda takip gereklidir.

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar:

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak iki hafta süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag dozu verilen kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda TEO riskinin arttığı belirlenmiştir. Eltrombopag alan 143 kronik karaciğer yetmezliği olan yetişkin hastanın 6'sı (%4) TEO (tümü portal venöz sistemde) yaşamıştır ve plasebo grubundaki 145 denekten 2'si (%1) TEO yaşamıştır (biri portal venöz sistemde, biri miyokard enfarktüsü). Eltrombopag ile tedavi edilen 6 hastanın 5'i, 200.000/mikrolitre üzeri trombosit sayısında ve son eltrombopag dozundan sonraki 30 gün içinde trombotik komplikasyon yaşamıştır. Eltrombopag, invaziv prosedürlere hazırlanma aşamasında kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda trombositopeni tedavisi için endike değildir.

Eltrombopagın ITP klinik çalışmalarında tromboembolik olaylar düşük ve normal trombosit sayımlarında gözlenmiştir. Kalıtsal (Örn; Factor V Leiden) veya edinilmiş risk faktörleri (Örn; ATIII eksikliği, antifosfolipid sendromu), ileri yaş, uzun süreli immobilizasyon, malignite, kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, cerrahi/travma, obezite ve sigara kullanımını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan tromboembolizm için bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda eltrombopag kullanılırken dikkatli olunması gereklidir. Trombosit sayıları yakından izlenmeli ve trombosit sayımları hedef düzeyleri aşarsa eltrombopag tedavisinin kesilmesi veya dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Herhangi bir etyolojiye bağlı tromboembolik olay (TEO) riski bulunan hastalarda risk-yarar dengesi göz önüne alınmalıdır.

Tedaviye cevap vermeyen SAA ile ilgili bir klinik bir çalışmada herhangi bir TEO vakası tespit edilmemiştir, ancak bu hasta popülasyonunda maruziyetin söz konusu olduğu hasta sayısı sınırlı olduğundan, bu olaylara ilişkin risk göz ardı edilememektedir.

Beklenen fayda belirlenmiş portal venöz tromboz riskinden ağır basmadıkça eltrombopag, karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru ≥ 5) olan ITP'li hastalarda kullanılmamalıdır.

Tedavinin uygun olduğu düşünöldüğünde, karaciğer yetmezliğı olan ITP hastalarına eltrombopag uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama:

Eltrombopag ile tedavi kesildikten sonra ITP hastalarında trombositopeni yeniden oluşması olasıdır. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben, trombosit sayıları, hastaların çoğunda 2 hafta içerisinde bazal düzeylere dönmekte ve bu durum kanama riskini artırarak bazı vakalarda kanamaya neden olmaktadır. Eltrombopag tedavisi antikoagölan veya antitrombosit maddeler kullanılırken kesilirse bu risk artmaktadır. Eltrombopag tedavisi kesildiğinde güncel tedavi kılavuzlarına göre ITP tedavisine yeniden başlanması önerilmektedir. Ek tıbbi tedavi antikoagölan ve/veya antitrombosit tedavisinin kesilmesi, antikoagölasyonun tersine çevrilmesi veya trombosit desteğini içerebilir. Eltrombopag tedavisinin kesilmesinden sonraki 4 hafta süreyle trombosit sayımları haftada bir kez izlenmelidir.

Kemik iliğı retikölin oluşumu ve kemik iliğı fibrozu riski:

Eltrombopag, kemik iliğı içerisinde retikölin lifleri gelişimi veya progresyonu riskini artırabilir. Diğere trombopoietin reseptör (TPO-R) agonistlerinde olduğı gibi bu bulgunun anlamlılığı henüz gösterilmemiştir.

Eltrombopag tedavisine başlanmadan önce hücresel morfolojik anomalilerin bazal düzeyinin gösterilmesi için periferik kan örneğinin yakından incelenmesi gereklidir. Stabil bir eltrombopag dozunun belirlenmesini takiben, ayda bir kez diferansiyel lökosit sayımı (WBC) ile tam kan sayımı (CBC) yapılmalıdır. İmmatür veya displastik hücreler gözlenirse yeni veya kötüleşen morfolojik anomaliler (Örn., göz yaşı şeklinde ve çekirdekli eritrositler, immatür lökositler) veya sitopeni için periferik kan örnekleri incelenmelidir. Hastada yeni morfolojik anomaliler veya sitopeni gelişirse, veya mevcut durum kötüleşirse eltrombopag ile tedavi kesilmeli ve fibroz için boyama dahil bir kemik iliğı biyopsisi düşünölmelidir.

Mevcut Miyelodisplastik Sendromun (MDS) progresyonu:

TPO-R agonistlerinin MDS gibi mevcut hematolojik malignitelerin progresyonunu uyarabileceklerine dair teorik bir endişe vardır. TPO-R agonistleri trombopoetik progenitör hücre ekspansiyonu, diferansiyasyonu ve trombosit üretimini sağlayan büyüme faktörleridir. TPO-R daha çok myeloid seri hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir.

MDS'li hastalarda bir TPO-R agonistinin kullanıldığı klinik çalışmalarda, blast hücre sayılarında geçici artış vakaları gözlenmiştir ve MDS hastalığının akut myeloid lösemiye (AML) progresyonu olguları bildirilmiştir. Yetişkinlerde ve yaşlı hastalarda ITP tanısı, trombositopeni ile ortaya çıkan diğere klinik durumların dışlanmasıyla doğrulanmalıdır, özellikle MDS tanısı dışlanmalıdır. Hastalık ve tedavi süresince, başta 60 yaşın üzerindeki hastalar, sistemik semptomları olanlar veya periferik blast hücrelerde artış gibi anormal işaretleri olan hastalarda olmak üzere, kemik iliğı aspirasyonu ve biyopsi yapmak düşünölmelidir.

MDS'ye bağlı trombositopeni tedavisinde eltrombopagın etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Eltrombopag, MDS'ye bağlı trombositopeni tedavisine yönelik klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır.

Oküler değişiklikler:

Kemirgenlerde eltrombopag ile yapılan toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hemorajiler retina (preretinal) yüzeyinde, retina altında (subretinal) veya retinal dokuda oluşur. Hastaların rutin oftalmolojik monitörizasyonu önerilmektedir.

QT/QTc uzaması:

Sağlıklı gönüllülerde günde 150 mg dozda yapılan bir QTc çalışmasında kardiyak repolarizasyonda klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. QTc intervali uzaması ITP hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilmiştir ancak bu bulgunun önemi bilinmemektedir.

Eltrombopag tedavisine yanıt kaybı:

Önerilen doz aralığında eltrombopag ile tedavide yanıt kaybı veya trombosit yanıtının sürdürülememesi durumunda artan kemik iliği retiklin dahil etken faktörler için bir araştırma yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

ITP ile ilişkili yukarıdaki uyarılar ve önlemler pediyatrik popülasyon için de geçerlidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim:

Eltrombopag koyu bir renge sahiptir ve bazı laboratuvar testlerini etkileme potansiyeli vardır. Eltrombopag alan hastalarda serumda renk değişimi ile birlikte total bilirübin ve kreatinin testi ile etkileşimler bildirilmiştir. Eğer laboratuvar testleri ve klinik gözlemler tutarsızsa, başka bir yöntemle yeniden test yapılması sonucun geçerliliğinin belirlenmesine yardımcı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim Őekilleri

Eltrombopagın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

Beş gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatinin 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin C_{maks} değerini %103 (%90 GA: %82, %126) ve $EAA_{0-\infty}$ değerini %55 (%90 GA: %42, %69) artırmıştır. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu dşnlmeli ve hasta statinlerin yan etkileri için dikkatli Şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

OATP1B1 ve BCRP substratları:

Eltrombopag ile birlikte OATP1B1 (rn: metotreksat) ve BCRP (rn: topotekan ve metotreksat) substratlarının uygulanması sırasında dikkatli olunması gereklidir (bkz. Bölüm 5.2).

Sitokrom P450 substratları:

İnsan karaciğer mikrozoamları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (100 µM'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilememiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanması insanlarda 1A2 (kafein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) veya 3A4 (midazolam) için prob substratların metabolizmasını inhibe etmemiş veya indüklememiştir. Eltrombopag ve CYP450 substratları birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

Diğer ilaçların eltrombopag üzerindeki etkileri

Siklosporin:

Bir arada 200 mg ve 600 mg siklosporin (BCRP inhibitörü) ile birlikte uygulanmasıyla eltrombopag maruziyetinde bir düşüş gözlenmiştir. 200 mg siklosporinin birlikte uygulanması, eltrombopagın C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerini sırasıyla %25 ve %18 oranında azaltmıştır. 600 mg siklosporinin birlikte uygulanması ise eltrombopagın C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerini sırasıyla %39 ve %24 oranında azaltmıştır. Tedavi sırasında hastanın trombosit sayısına dayalı olarak eltrombopag doz ayarlamasına izin verilmektedir (bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopag, siklosporin ile birlikte uygulandığında trombosit sayısı 2-3 hafta süreyle en az haftada bir kontrol edilmelidir. Trombosit sayısına dayalı olarak eltrombopag dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

Polivalan katyonlar (şelasyon):

Eltrombopag demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi polivalan katyonlar ile şelat oluşturur. Tek doz eltrombopag 75 mg ile bir polivalan katyon içeren antiasidin (1524 mg alüminyum hidroksit 1425 mg magnezyum karbonat) birlikte uygulanımı plazma eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değerini %70 (%90 GA: %64, %76) ve C_{maks} değerini %70 (%90 GA: %62, %76) azaltmıştır. Şelasyona bağlı olarak eltrombopag emiliminde anlamlı düşüşün önlenmesi için eltrombopag; antiasidler, süt ürünleri veya mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünlerden en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Lopinavir/ritonavir:

Eltrombopag ile lopinavir/ritonavirin birlikte uygulanımı eltrombopag konsantrasyonunda bir azalmaya neden olabilir. 40 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma tek doz 100 mg eltrombopag ile tekrarlı doz günde iki kez lopinavir/ritonavirin 400/100 mg rejiminin birlikte uygulanımının eltrombopag plazma $EAA_{0-\infty}$ değerinde %17 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (%90 GA: %6,6; %26,6). Bu nedenle eltrombopag ve lopinavir/ritonavir birlikte uygulanırsa dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir tedavisine başlandığı veya bu tedavi kesildiğinde eltrombopag dozunun uygun şekilde korunmasının sağlanması amacıyla trombosit sayısı yakından izlenmelidir.

CYP1A2 ve CYP2C8 inhibitörleri ve indükleyicileri:

Eltrombopag; CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 ve UGT1A3 dahil çoklu yolaklarla metabolize olmaktadır (bkz. Bölüm 5.2). Tek bir enzimi inhibe eden ya da indükleyen tıbbi ürünlerin plazma eltrombopag konsantrasyonlarını önemli düzeyde etkileme olasılığı yoktur; diğer yandan; birden fazla enzimi inhibe eden ya da indükleyen tıbbi ürünlerin eltrombopag konsantrasyonlarını artırma (örn., fluvoksamin) ya da azaltma (örn., rifampisin) potansiyeli vardır.

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:

ITP tedavisi için klinik çalışmada eltrombopag ile kombinasyon halinde kullanılmış tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazol, ve/veya azatioprin, intravenöz immünoglobülin (IVIG) ve anti-D immünoglobülinidir. Trombosit sayıları eltrombopag ve ITP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kombine halde kullanıldığında trombosit sayılarının önerilen aralık dışına çıkmasının önlenmesi için izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Gıdalarla etkileşim

Yüksek oranda kalsiyum içeren yiyecekler (örn., süt ürünleri içeren bir yemek) ile birlikte eltrombopag tablet uygulandığında plazma eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerleri önemli ölçüde düşmüştür. Bunun aksine, yüksek kalsiyumlu yemek veya düşük kalsiyumlu gıda [< 50 mg kalsiyum] yedikten 2 saat önce ya da 4 saat sonra eltrombopag uygulanması, plazma eltrombopag maruziyetini değiştirecek klinik olarak anlamlı bir etki yaratmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Süt ürünleri içeren standart bir yüksek kalorili, yüksek oranda yağ içeren kahvaltı ile tablet formunda tek bir 50 mg'lık eltrombopag uygulaması, plazma eltrombopag ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerini %59 ve ortalama C_{maks} değerini %65 azaltmıştır.

Yüksek oranda kalsiyum, orta derecede yağ ve orta derecede kalorili bir öğün ile birlikte oral süspansiyonluk toz halinde 25 mg'lık tek bir eltrombopag dozunun uygulaması, plazma eltrombopagın ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerini %75 ve ortalama C_{maks} değerini %79 azaltmıştır. Tek bir 25 mg'lık oral süspansiyonluk toz eltrombopag dozu, yüksek kalsiyumlu bir yemekten 2 saat önce uygulandığında bu maruziyet azalması hafiflemiştir (ortalama $EAA_{0-\infty}$ %20 ve ortalama C_{maks} %14 azalmıştır).

Meyve, yağsız jambon, sığır eti ve katkısız (kalsiyum, magnezyum veya demir ilavesi içermeyen) meyve suyu, katkısız soya sütü ve katkısız tahıl dahil olmak üzere düşük kalsiyum içerikli (< 50 mg kalsiyum) gıdalar, kalori ve yağ içeriği fark etmeksizin, plazma eltrombopag maruziyetini önemli ölçüde etkilememiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

REVOPAG kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Eltrombopagin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

REVOPAG'ın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Eltrombopagin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eltrombopagin muhtemelen süte geçtiğini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3); bu nedenle, emzirilen çocuğa yönelik risk dışlanamamaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da eltrombopag tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve eltrombopag tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsandakine benzer maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Ancak insanlar için risk olmadığı kesin olarak söylenemez (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Eltrombopagin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde göz ardı edilebilir etkileri vardır. Hastanın muhakeme, motor ve bilişsel beceriler gereken görevleri yerine getirme becerisi değerlendirilirken hastanın klinik durumu ve eltrombopagin sersemlik ve dikkat eksikliğini de içeren advers reaksiyon profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Yetişkin ve pediyatrik hastalarda immün trombositopeni

Eltrombopagin güvenliliği, yetişkin hastalarda (n=763) tamamlanmış açık etiketli (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ve TRA112940 çalışma verilerine ek olarak,

403 hastaya eltrombopag ve 179 hastaya plasebonun uygulandığı birleştirilmiş çift kör, plasebo kontrollü TRA100773A ve B, TRA102537 (RAISE) ve TRA113765 çalışmaları kullanılarak değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hastalar 8 yıla kadar çalışma ilacı almıştır (EXTEND çalışmasında). En ciddi advers reaksiyonların hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylar olduğu belirlenmiştir. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar bulantı, ishal, artan alanin aminotransferazı ve sırt ağrısını içermektedir.

Eltrombopagin daha önce tedavi edilmiş ITP'li pediatrik hastalarda (1-17 yaş arası) güvenliliği iki çalışmada (n=171) gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). PETIT2 (TRA115450) 2 kısımlı, çift kör ve açık etiketli, randomize, plasebo kontrollü çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve çalışmanın randomize döneminde 13 haftaya kadar eltrombopag (n=63) veya plasebo (n=29) almıştır. PETIT (TRA108062) ise 3 kısımlı, birbirleriyle çakışmayan hasta gruplarına sahip, açık etiketli ve çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve 7 haftaya kadar eltrombopag (n=44) veya plasebo (n=21) almıştır. Advers reaksiyonların profili aşağıdaki * ile belirtilen bazı ek advers reaksiyonlar ile birlikte erişkinlerde görülenler ile benzer olmuştur. 1 yaş ve üzerindeki pediatrik ITP hastalarında en yaygın advers reaksiyonlar (\geq %3 ve plasebodan daha yüksek oranda) üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, öksürük, pireksi, karın ağrısı, orofarenks ağrısı, diş ağrısı ve rinore.

Yetişkin hastalarda şiddetli aplastik anemi

Eltrombopagin şiddetli aplastik anemideki güvenliliği tek kollu, açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (N=43); bu çalışmada 11 hasta (%26) > 6 ay ve 7 hasta (%16) > 1 yıl süreyle tedavi edilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar şunları içermiştir: baş ağrısı, sersemlik, öksürük, orofarinks ağrısı, rinore, bulantı, ishal, abdominal ağrı, transaminazlarda artış, eklem ağrısı, uzuvlarda ağrı, kas spazmı, yorgunluk ve pireksi.

Advers reaksiyonların listesi:

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği advers reaksiyonlar [yetişkin ITP için çalışmalar (N=763), pediatrik ITP için çalışmalar (N=171), SAA için çalışmalar (N=43) ve pazarlama sonrası raporlar] MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Yetişkin ITP çalışmaları (N=763), pediatrik ITP çalışmaları (N=171), SAA çalışmaları (N=43) ve pazarlama sonrası raporlarındaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık reaksiyonlar önce olacak şekilde sıklığına göre sıralanmaktadır. Ek olarak, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki sisteme dayanmaktadır:

Çok yaygın (\geq 1/10); yaygın (\geq 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (\geq 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (\geq 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

ITP çalışma popülasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

- Çok yaygın: Nazofarenjit*, üst solunum yolu enfeksiyonu*
Yaygın: Farenjit, grip, oral herpes, pnömoni, sinüzit, tonsillit, solunum yolu enfeksiyonu, diş eti iltihabı
Yaygın olmayan: Deri enfeksiyonu

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)

- Yaygın olmayan: Rektosigmoid kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

- Yaygın: Anemi, eozinofili, lökositoz, trombositopeni, azalan hemoglobin, azalan lökosit sayısı
Yaygın olmayan: Anizositoz, hemolitik anemi, miyelositoz, artan bant nötrofil sayımı, miyelosit varlığı, artan trombosit sayısı, artan hemoglobin,

Bağışıklık sistemi hastalıkları

- Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

- Yaygın: Hipokalemi, azalan iştah, kan ürik asit düzeyinde artış
Yaygın olmayan: Anoreksi, gut, hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar

- Yaygın: Uyku bozukluğu, depresyon
Yaygın olmayan: Apati, değişen duygudurum, sık ağlama

Sinir sistemi hastalıkları

- Yaygın: Parestezi, hipoestezi, somnolans, migren
Yaygın olmayan: Tremor, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi, auralı migren, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

Göz hastalıkları

- Yaygın: Göz kuruluğu, bulanık görme, gözde ağrı, azalan görme keskinliği,
Yaygın olmayan: Lentiküler opasiteler, astigmatizm, kortikal katarakt, artan lakrimasyon, retinal hemoraji, retinal pigment epitelyopati, görme yetmezliği, anormal görme keskinliği testleri, blefarit, keratokonjunktivitis sicca

Kulak ve iç kulak hastalıkları

- Yaygın: Kulak ağrısı, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, akut miyokard infarktüsü, kardiyovasküler bozukluk, siyanoz, sinüs taşikardi, elektrokardiyogramda QT uzaması

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Derin ven trombozu, hematoma, sıcak basması

Yaygın olmayan: Embolizm, yüzeysel tromboflebit, yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük*

Yaygın: Orofarenks ağrısı*, rinore*

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm, pulmoner infarktüs, nazal rahatsızlık, orofaringeal çatlama, sinüs bozukluğu, uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, diyare*

Yaygın: Ağız ülseri, diş ağrısı*, kusma, karın ağrısı*, ağızda hemoraji, flatülans

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, glosodini, abdominal hassasiyet, feçeste renk değişikliği, gıda zehirlenmesi, sık bağırsak hareketleri, hematemez, oral rahatsızlık

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Artan alanin aminotransferaz**

Yaygın: Artan aspartat aminotransferaz**, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit, ilaçla indüklenen karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, alopesi, hiperhidroz, jeneralize prurit, peteşi

Yaygın olmayan: Ürtiker, dermatoz, soğuk terleme, eritem, melanoz, pigmentasyon bozukluğu, deride renk değişikliği, deride eksfoliyasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın: Miyalji, kas spazmı, kemik ağrısı, kas iskelet ağrısı

Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri, kan kreatinin düzeyinde artış, böbrek yetmezliği olan trombotik mikroanjyopati***

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, lökositüri, lupus nefrit, noktüri, kan üre düzeyinde artış, idrar protein/kreatinin oranında artış

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi*, göğüs ağrısı, asteni

Yaygın olmayan: Sıcak basması, damar ponksiyon yerinde hemoraji, sinirlilik hissi, yaralarda enflamasyon, kırıklık, yabancı cisim hissi

Araştırmalar

Yaygın: Artan kan alkalem fosfataz

Yaygın olmayan: Artan kan albumin, artan total protein, azalan kan albumin, artan idrar pH'ı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Güneş yanığı

*Pediatrik çalışmalarda gözlemlenen ilave advers reaksiyonlar (1 ila 17 yaş arası)

* Pediatrik ITP'de çok yaygın

**Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz artışı düşük sıklıkta olmakla birlikte eş zamanlı olarak meydana gelebilir.

*** Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği tercihli terimler ile gruplandırılmış terim

SAA çalışma popülasyonu:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Nötropeni, dalak enfarktüsü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Aşırı demir yüklenmesi, iştah azalması, hipoglisemi, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı, sersemlik

Yaygın: Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kuruluğu, katarakt, göz akında sararma, bulanık görme, görme bozukluğu, vitröz uçan cisimler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük, orofarinks ağrısı, rinore
Yaygın: Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: İshal, bulantı, dış eti kanaması, abdominal ağrı
Yaygın: Oral mukozada kabarcıklar, oral ağrı, kusma, abdominal rahatsızlık, kabızlık, abdominal gerginlik, disfaji, dışkıda renk bozukluğu, dil şişmesi, gastrointestinal motilite bozukluğu, flatulans

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok yaygın: Transaminazlarda artış
Yaygın: Kan bilirubin artışı (hiperbilirubinemi), sarılık
Bilinmeyen: İlaçla indüklenen karaciğer hasarı*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Peteşi, döküntü, kaşıntı, ürtiker, deri lezyonu, maküler döküntü
Bilinmeyen: Deride renk değişikliği, deri hiperpigmentasyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı, uzuvlarda ağrı, kas spazmları
Yaygın: Sırt ağrısı, kas ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, pireksi, üşüme
Yaygın: Asteni, periferik ödem, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz artışı

*İlaçla indüklenen karaciğer hasarı vakaları ITP'li hastalarda bildirilmiştir.

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Trombotik/tromboembolik olaylar (TEO'lar)

3 kontrollü ve 2 kontrollü olmayan klinik çalışmada eltrombopag alan erişkin kronik ITP hastalarında (n=446), 17 hastada toplam 19 TEO gelişmiş olup bunlar (azalan sırayla) derin ven trombozu (n=6), pulmoner embolizm (n=6), akut miyokard infarktüsü (n=2), serebral infarktüs (n=2) ve embolizmi içermiştir (n=1) (bkz. Bölüm 4.4).

Bir plasebo kontrollü çalışmada (n=288, güvenlilik popülasyonu), invazif prosedüre hazırlık olarak 2 haftalık tedaviyi takiben, eltrombopag alan kronik karaciğer hastalığı olan 143 hastanın

6'sı (%4) portal venöz sistemde 7 tromboembolik olay yaşamıştır ve plasebo grubundaki 145 deneğin 2'si (%1) 3 TEO yaşamıştır. Eltrombopag ile tedavi edilen 6 hastanın 5'i, > 200.000/mikrolitre trombosit sayısında TEO yaşamıştır.

Trombosit sayısı \geq 200.000/mikrolitre olanlar hariç, TEO yaşamış hastalarda spesifik bir risk faktörü tespit edilmemiştir

Hepatotoksisite

Eltrombopag ile kronik ITP'de yapılan kontrollü klinik çalışmalarda serum ALT, AST ve bilirubinde artışlar gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Bu bulguların çoğunlukla hafif (Derece 1-2), geri dönüşlü olduğu ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret edecek klinik olarak anlamlı semptomların eşlik etmediği belirlenmiştir. Kronik ITP'li erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü 3 çalışma genelinde plasebo grubunda 1 hasta ve eltrombopag grubunda 1 hasta 4. derece karaciğer testi anormalliği yaşamıştır. Kronik ITP'li pediyatrik hastalardaki (1-17 yaş arası) iki plasebo kontrollü çalışmada, ALT \geq 3 x ULN

eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %4,7 ve %0'ında bildirilmiştir.

Tek kollu faz II monoterapi tedaviye cevap vermeyen SAA çalışmasında, hastaların %5'inde eş zamanlı ALT veya AST > 3 x ULN, total (indirekt) bilirubin > 1,5 x ULN değerleri ile birlikte bildirilmiştir. Total bilirubin > 1,5 x ULN, hastaların %14'ünde meydana gelmiştir.

Tedavinin kesilmesini takiben trombositopeni

Kontrollü 3 klinik ITP çalışmasında, eltrombopag ve plasebo gruplarında sırasıyla %8 ve %8 oranında olmak üzere tedavinin kesilmesini takiben trombosit sayılarında başlangıcın altı değerlere geçici düşüşler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Artan kemik iliği retikülin düzeyi

Program boyunca deneklerin hiçbirisinde kemik iliğinde disfonksiyonunu gösteren klinik açıdan anlamlı kemik iliği anomalileri veya klinik bulgulara yönelik kanıta rastlanmamıştır. Az sayıda ITP hastasında eltrombopag tedavisi kemik iliği retikülin nedeniyle kesilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Sitogenetik anormallikler

50 mg/gün (her 2 haftada bir maksimum 150 mg/güne çıkacak şekilde arttırılır). (ELT112523) başlangıç dozuyla eltrombopag ile yapılan faz II tedaviye cevap vermeyen SAA klinik çalışmasında, yeni sitogenetik anormalliklerin insidansı erişkin hastaların %17,1'i şeklinde olmuştur [7/41 (4'ünde kromozom 7'de değişiklikler tespit edilmiştir)]. Sitogenetik bir anormalliğe kadar çalışmaya devam edilen süre medyan 2,9 ay olmuştur.

150 mg/gün dozunda (endike olduğu üzere etnik veya yaşa bağlı modifikasyonlarla) eltrombopag ile tedaviye cevap vermeyen SAA'da yapılan faz II klinik çalışmada

(ELT116826), yeni sitogenetik anormalliklerin insidansı erişkin hastaların %22,6'sı şeklindeydi [7/31 (3'ünde kromozom 7'de değişiklikler vardı)]. 7 hastada da çalışma başlangıcında sitogenetik özellikler normal olmuştur. Altı hastada eltrombopag tedavisinin 3. ayında sitogenetik anormallik ve bir hastada 6. ayda sitogenetik anormallik belirlenmiştir.

Hematolojik maligniteler

Tek kollu, açık etiketli bir SAA çalışmasında hastaların üçü (%7), eltrombopag ile tedavi sonrasında MDS tanısı almıştır. Devam etmekte olan iki çalışmada (ELT116826 ve ELT116643), hastaların 1/28'i (%4) ve 1/62'si (%2) MDS veya AML tanısı almıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda trombosit sayımları aşırı derecede artabilir ve trombotik/tromboembolik komplikasyonlara neden olabilir. Doz aşımı durumunda eltrombopagın şelatlanması ve dolayısıyla emiliminin sınırlandırılması için kalsiyum, alüminyum veya magnezyum preparatları gibi bir metal katyon içeren preparatın oral yolla uygulanması düşünülmelidir. Trombosit sayıları yakından izlenmelidir. Eltrombopag tedavisi dozlam ve uygulama önerilerine göre yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

ITP klinik çalışmalarında bir deneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir doz aşımı raporu mevcuttur. Bildirilen advers reaksiyonlar hafif döküntü, geçici bradikardi, ALT ve AST artışı ve yorgunluğu içermiştir. İlacın alınmasından sonraki 2 ila 18. günler arasında ölçülen karaciğer enzimlerin AST'de ULN'nin 1,6 katı, ALT'de ULN'nin 3,9 katı ve total bilirubinde ULN'nin 2,4 katıydı. Trombosit sayımları ilacın alınmasından sonraki 18. günde 672.000/mikrolitre olup maksimum trombosit sayımı 929.000/mikrolitre'dir. Tüm olaylar tedaviyi takiben sekelsiz geçmiştir.

Eltrombopag renal yolla anlamlı düzeyde atılmadığı ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, hemodiyalizin eltrombopag eliminasyonunu artırmak için etkili bir yöntem olması beklenmemektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, diğer sistemik hemostatikler

ATC kodu: B02BX05

Etki mekanizması

Trombopoietin (TPO) megakaryopoez ve trombosit üretiminde etkili olan temel sitokin olup trombopoietin reseptör için (TPO-R) endojen ligandır. Eltrombopag insan TPO-R'nin transmembran bölgesi ile etkileşime girmekte ve endojen trombopoietin (TPO) ile benzer olan ancak aynı olmayan sinyalleme kaskadlarını başlatarak proliferasyonu ve kemik iliği progenitör hücrelerinden megakaryopoez diferansiasyonunu indüklemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalar

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni (ITP) çalışmaları

Eltrombopag güvenliliği ve etkililiği daha önce tedavi uygulanan kronik ITP'li erişkin hastalarda yapılan iki faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma (RAISE [TRA102537] ve [TRA100773B]) ve iki açık çalışmada (REPEAT [TRA108057] ve EXTEND [TRA105325]) değerlendirilmiştir. Genel anlamda eltrombopag 277 ITP hastasına en az 6 ay ve 202 hastaya en az 1 yıl uygulanmıştır

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

RAISE: 197 ITP hastası eltrombopag (n=135) veya plasebo (n=62) uygulanmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiş ve randomizasyon splenektomi durumu, başlangıçta ITP ilacı kullanımı ve bazal trombosit sayımına göre basamaklandırılmıştır. Eltrombopag dozu bireysel trombosit sayılarına göre 6 aylık tedavi periyodunda ayarlanmıştır. Tüm hastalarda eltrombopag 50 mg dozu ile tedavi başlatılmıştır. 29. günden tedavi bitimine kadar eltrombopag grubundaki hastaların %15 ila %28'i ≤ 25 mg dozunda tutulmuş ve %29 ila %53'üne 75 mg dozu verilmiştir.

Buna ek olarak deneklerin eş zamanlı kullandıkları ITP ilaçlarının dozunun azaltılmasına ve bölgesel standart tedavi uyarınca kurtarma tedavisi görmesine izin verilmiştir. Her tedavi grubunda hastaların yarısından fazlasında daha önce ≥ 3 ITP tedavisi uygulanmış olup hastaların %36'sında splenektomi uygulanmıştır.

Medyan trombosit sayımı başlangıçta her iki tedavi grubunda 16.000/mikrolitre olup eltrombopag grubunda 15. günden başlanarak tüm tedavi vizitlerinde 50.000/mikrolitre değerinin üstünde kalırken plasebo grubunda medyan trombosit sayımları çalışma boyunca 30.000/mikrolitre değerinin altında kalmıştır.

Kurtarma ilacı olmadan 50.000-400.000/mikrolitre aralığındaki trombosit sayımı yanıtları 6 aylık tedavi periyodunda eltrombopag verilen grupta anlamlı ölçüde daha fazla hastada sağlanmıştır, $p < 0,001$. Eltrombopag grubundaki hastaların %54 ve plasebo grubundaki hastaların %13'ünde 6 haftalık tedaviden sonra bu yanıt düzeyi sağlanmıştır. Çalışma boyunca benzer bir trombosit yanıtı korunmuş olup 6 aylık tedavi bitiminde hastaların %52 ve %16'sında yanıt elde edilmiştir.

Tablo 3: RAISE çalışmasındaki sekonder etkililik bulguları

	Eltrombopag N=135	Plasebo N=62
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
Trombosit sayımı ≥ 50.000 - 400.000 /mikrolitre olan hastaların kümülatif hafta sayısı, Ortalama (SS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Değerlendirmelerin $\geq \%75$ 'inde hedef aralıkta olan hastalar (50.000 ila 400.000 /mikrolitre), n (%)	51 (38)	4 (7)
<i>P</i> -değeri ^a	< 0,001	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Derece 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -değeri ^a	0,012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Derece 2-4) gelişen hastalar, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -değeri ^a	0,002	
Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -değeri ^a	0,001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçtaki tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> -değeri ^a	0,016	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

b - Başlangıçta ITP ilacı kullanan eltrombopag grubundaki 21/63 (%33) hastada tüm başlangıç ITP ilaçları kalıcı olarak kesilmiştir.

Başlangıçta her tedavi grubunda ITP hastalarının %70'inden fazlası herhangi bir kanama (WHO Derece 1-4) ve %20'den fazlası klinik açıdan anlamlı kanama (WHO Derece 2-4) bildirmiştir. Herhangi bir kanama (Derece 1-4) ve klinik açıdan anlamlı kanama bildirilen (Derece 2-4) hastaların oranı eltrombopag grubunda 6 aylık tedavi periyodu boyunca 15. günden tedavi bitimine kadar başlangıca göre yaklaşık %50 azalmıştır.

TRA100773B: TRA100773B çalışmasında primer etkinlik sonlanma noktası trombosit sayısında başlangıçtaki < 30.000 /mikrolitre değerinden 43. günde ≥ 50.000 /mikrolitre değerine yükselme elde edilen ITP hastaları olarak tanımlanan yanıt veren hastaların oranıydı; trombosit

sayısının > 200.000/mikrolitre olması nedeniyle tedavinin erken sonlandırıldığı hastalar yanıt vermiş olarak kabul edilmiş olup başka herhangi bir nedenle tedavinin kesildiği hastalar trombosit sayısı açısından tedaviye yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir. Daha önce kronik ITP tedavisi gören toplam 114 denek eltrombopag (n=76) ve plasebo (n=38) uygulanmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Tablo 4: TRA100773B çalışmasındaki etkililik bulguları

	Eltrombopag N=74	Plasebo N=38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkililik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar $\geq 50.000/\text{mikrolitre}$ olan hastalar (başlangıçtaki $< 30.000/\text{mikrolitre}$ sayımına kıyasla), n (%)	43 (59)	6 (16)
<i>P</i> değeri ^a	< 0,001	
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
43. günde kanama değerlendirmesi yapılan hastalar, n	51	30
Kanama (WHO Derece 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> değeri ^a	0,029	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

Gerek RAISE gerekse TRA100773B’de, plaseboya kıyasla eltrombopaga yanıt, ITP ilaç kullanımından, splenektomi durumundan ve randomizasyon zamanındaki başlangıç trombosit değerinden ($\leq 15.000/\text{mikrolitre}$, $> 15.000/\text{mikrolitre}$) bağımsız olarak benzer olmuştur.

RAISE ve TRA100773B çalışmalarında başlangıç trombosit sayısı $\leq 15.000/\text{mikrolitre}$ olan ITP hastalarının bulunduğu alt grupta medyan trombosit sayıları hedef düzeye erişmemiştir ($> 50.000/\text{mikrolitre}$) ancak her iki çalışmada eltrombopag verilen hastaların %43’ünde 6 haftalık tedaviden sonra yanıt alınmıştır. Buna ek olarak RAISE çalışmasında başlangıçta trombosit sayısı $\leq 15.000/\text{mikrolitre}$ olan ve eltrombopag tedavisi gören hastaların %42’sinde 6 aylık tedavi bitiminde yanıt elde edilmiştir. RAISE çalışmasında eltrombopag verilen hastaların %42 ila %60’ı 29. günden tedavi bitimine kadar 75 mg dozunu kullanmıştır.

Açık etiketli kontrollü olmayan çalışmalar:

REPEAT (TRA108057): Bu açık etiketli, tekrarlı doz çalışması (6 haftalık 3 kür ve bunun takiben ilaç verilmeyen 4 haftalık periyod) çoklu eltrombopag kürü ile epizodik kullanımda yanıt kaybı olmadığını göstermiştir.

EXTEND (TRA105325): Açık etiketli uzatma çalışmasında eltrombopag 302 hastaya uygulanmış, 218 hasta 1 yılı, 180 hasta 2 yılı, 107 hasta 3 yılı, 75 hasta 4 yılı, 34 hasta 5 yılı ve

18 hasta 6 yılı tamamlamıştır. Medyan başlangıç trombosit sayısı, eltrombopag uygulamasından önce 19,000/µl olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 7. yıllarındaki medyan başlangıç trombosit sayıları ise sırasıyla 85,000/µl, 85,000/µl, 105,000/µl, 64,000/µl, 75,000/µl, 119,000/µl ve 76,000/µl bulunmuştur.

Eltrombopag ile diğer tedavi seçeneklerini (örn. splenektomi) karşılaştıran çalışmalar gerçekleştirilmemiştir. Tedaviye başlamadan önce eltrombopagın uzun vadedeki güvenliliği göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası)

Eltrombopagın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği iki çalışmada incelenmiştir.

TRA115450 (PETIT2): Birincil sonlanma noktası, çift kör randomize dönemde 5 ile 12. haftalar arasında 8 haftanın en az 6'sında ≥ 50.000 /mikrolitre trombosit sayısına ulaşan, plasebo karşısında eltrombopag ile tedavi edilen hasta oranı olarak tanımlı kalıcı yanıt olmuştur. Gönüllüler en az 1 yıl önce kronik ITP tanısı almıştır ve önceki en az bir ITP tedavisine yanıt vermemiş ya da bu tedavi altında nüks yaşamış veya tıbbi bir nedenle başka ITP tedavilerine devam edememiştir ve trombosit sayıları < 30.000 /mikrolitre olmuştur. 92 gönüllü 3 yaş grubu sınıfına göre (2:1) eltrombopaga (n=63) veya plaseboya (n=29) randomize edilmiştir. Eltrombopag dozu, hasta bazında trombosit sayısı doğrultusunda ayarlanabilmiştir.

Genel olarak, plaseboya (%3) kıyasla eltrombopag (%40) hastalarının istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmış olup (Olasılık oranı: 18.0 [%95 GA 2,3; 140,9] $p < 0,001$) bu durum üç yaş grubunda da benzer bulunmuştur (Tablo 5).

Tablo 5: Kronik ITP'li pediyatrik hastalarda yaş grubuna göre kalıcı trombosit yanıtı

	Eltrombopag n/N (%) [%95 GA]	Plasebo n/N (%) [%95 GA]
Grup 1 (12 ila 17 yaş)	9/23 (%39) [%20, %61]	1/10 (%10) [%0, %45]
Grup 2 (6 ila 11 yaş)	11/26 (%42) [%23, %63]	0/13 (%0) [N/A]
Grup 3 (1 ila 5 yaş)	5/14 (%36) [%13, %65]	0/6 (%0) [N/A]

Randomize dönem süresince plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha az sayıda eltrombopag hastasında kurtarma tedavisi gerekmiştir (%19 [12/63] karşısında %24 [7/29], $p=0,032$).

Başlangıçta eltrombopag grubundaki hastaların %71'i ve plasebo grubundakilerin %69'u herhangi bir kanama bildirmiştir (WHO Derece 1-4). Hafta 12'de herhangi bir kanama bildiren

eltrombopag hastalarının oranı, başlangıca göre yarı yarıya azalmıştır (%36). Diğer yandan hafta 12’de plasebo hastalarının %55’i herhangi bir kanama bildirmiştir.

Hastaların sadece çalışmanın açık etiketli fazında başlangıçtaki ITP tedavilerini azaltma ya da bırakmalarına izin verilmiştir ve hastaların %53’ü (8/15), ağırlıklı olarak kortikosteroidler olmak üzere başlangıçtaki ITP tedavisini kurtarma tedavisine gerek duymadan azaltabilmiş (n=1) ya da bırakabilmiştir (n=7).

TRA108062 (PETIT): Birincil sonlanma noktası, randomize dönemde 1 ile 6. haftalar arasında en az bir seferinde ≥ 50.000 /mikrolitre trombosit sayısına ulaşan hasta oranı olmuştur. Hastalar, < 30.000 /mikrolitre trombosit sayısı (n=67) ile önceki en az bir ITP tedavisine yanıt vermemiş ya da bu tedavi altında nüks yaşamıştır. Çalışmanın randomize dönemi sırasında hastalar üç yaş grubu sınıfına göre (2:1) eltrombopaga (n=45) veya plaseboya (n=22) randomize edilmiştir. Eltrombopag dozu, hasta bazında trombosit sayısı doğrultusunda ayarlanabilmiştir.

Genel olarak, plasebo hastalarına (%32) kıyasla eltrombopag hastalarının (%62) istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmıştır (Olasılık oranı: 4,3 [%95 GA: 1,4; 13,3] p=0,011).

PETIT 2 çalışmasında 24 haftanın 20’si ve PETIT çalışmasında 24 haftanın 15’i süresince, başlangıçta yanıt veren hastaların %50’sinde kalıcı yanıt görülmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TRA100773A ve TRA100773B çalışmalarındaki 88 hastada elde edilen plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri bir popülasyon PK analizindeki 111 sağlıklı erişkin denekte elde edilen veriler ile birleştirilmiştir. ITP hastaları için plazma eltrombopag $EAA_{0-\tau}$ ve C_{maks} hesaplamaları sunulmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: ITP’li erişkinlerde kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalaması (%95 güven aralığı)

Eltrombopag Dozu günde bir kez	N	$EAA_{(0-\tau)}^a$, mikrogram.s/mL	C_{maks}^a , mikrogram./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; 14,5)

a – Popülasyon PK post-hoc hesaplamalarına dayalı $EAA_{0-\tau}$ ve C_{maks}

Emilim:

Eltrombopag, oral uygulamadan 2 ila 6 saat sonra meydana gelen bir doruk konsantrasyon ile emilmektedir. Eltrombopag ile eşzamanlı olarak antiasidler ve süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünlerin uygulanması, eltrombopag

maruziyetini anlamlı şekilde azaltmaktadır. (bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopagin insanlara uygulandıktan sonraki mutlak oral biyoyararlanımı bilinmemektedir. Üriner atılım ve feçes ile elimine olan metabolitlere dayalı olarak, 75 mg'lık tek eltrombopag çözeltisi dozunun uygulanmasından sonra ilaç ile ilişkili materyalin oral absorpsiyonunun en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

Dağılım:

Eltrombopag insanlarda plazma proteinlerine, esas olarak albumine, yüksek oranda (> %99,9) bağlanmaktadır. Eltrombopag BCRP için bir substrat olmakla birlikte P-glikoprotein veya OATP1B1 için bir substrat değildir.

Biyotransformasyon:

Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile glukuronik asit, glutatyon veya sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$ 'nın yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. *In vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'in eltrombopagin oksidatif metabolizmasından sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu olarak üridin difosfoglukuronil transferaz UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmış olup bölünme yolağı için alt gastrointestinal kanaldaki bakterilerin sorumlu olabileceğı belirtilmiştir.

Eliminasyon:

Emilen eltrombopag yoğun şekilde metabolize edilmektedir. Eltrombopag atılımının temel yolağı feçes (%59) olup dozun %31'i idrarda metabolitler olarak saptanmıştır. Değişmemiş ana bileşik (eltrombopag) idrarda saptanmamıştır. Feçes yoluyla atılan değişmemiş eltrombopag dozun yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Eltrombopagin plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 21-32 saattir.

Farmakokinetik etkileşimler

İnsanlarda radyo işaretli eltrombopag ile yapılan bir çalışmaya göre glukuronidasyon eltrombopag metabolizmasında minör bir rol oynamaktadır. İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan çalışmalarda eltrombopag glukuronidasyonundan sorumlu enzimler olarak UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmıştır. Eltrombopag *in vitro* ortamda bazı UGT enzimlerini inhibe etmektedir. Bireysel UGT enzimlerinin eltrombopagin glukuronidasyonuna sınırlı katkısı nedeniyle glukuronidasyonu içeren klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

Eltrombopag dozunun yaklaşık %21'i oksidatif metabolizmaya maruz kalabilir. İnsan karaciğer mikrozomları ile yapılan çalışmalarda eltrombopag oksidasyonu için sorumlu enzimler olarak CYP1A2 ve CYP2C8 tanımlanmıştır. Eltrombopag *in vitro* ve *in vivo* verilere göre CYP enzimlerini inhibe etmez veya indüklemez (bkz. Bölüm 4.5).

In vitro çalışmalar eltrombopagin bir OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı inhibitörü olduğunu ve eltrombopagin bir klinik ilaç etkileşim çalışmasında OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatin

maruziyetini artırdığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.5). Eltrombopag klinik çalışmalarında statinlerin dozunun %50 azaltılması önerilmektedir.

Eltrombopag demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi polivalan katyonlar ile şelat oluşturmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

İn vitro çalışmalar, eltrombopagin organik anyon taşıyıcı polipeptit OATP1B1 için bir substrat olmadığını, ancak bu taşıyıcının bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (IC₅₀ değeri 2,7 µM (1,2 µg/ml)). *İn vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopagin meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü (2,7 µM IC₅₀ değeri (1,2 µg/ml) olduğunu göstermiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İnsanlarda uygulandıktan sonra eltrombopag mutlak oral biyoyararlanımı gösterilmemiştir. Üriner atılım ve feçeste elimine edilen metabolitlere göre 75 mg eltrombopag çözeltisinin tek doz olarak uygulanmasını takiben ilaç ile ilişkili materyalin oral biyoyararlanımının en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag EAA_{0-∞} değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan deneklerde %32 ila %36 daha düşük olup şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde %60 daha düşüktür. Böbrek yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar örneğin serum kreatinin testi ve/veya idrar analizi yapılarak yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopagin etkililiği ve güvenliliği hem orta ve ağır düzeyde böbrek yetmezliği hem de karaciğer bozukluğu olan hastalarda saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği karaciğer yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag EAA_{0-∞} değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %41 daha yüksek olup orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde %80 ila %93 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir.

Bu nedenle eltrombopag, beklenen yarar portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında (Child-Pugh skoru ≥ 5) kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Irk:

Doğu Asya ırkının eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (31 Doğu Asyalı) ve 88 ITP hastasında (18 Doğu Asyalı) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre Doğu Asyalı ITP hastalarının plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, Doğu Asyalı olmayan ve ağırlıklı olarak beyaz ırktan olan hastalara kıyasla yaklaşık %49 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Cinsiyetin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (14 kadın) ve 88 ITP hastasında (57 kadın) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre kadın ITP hastalarında erkek hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %23 daha yüksektir.

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası):

Eltrombopagın farmakokinetiği, iki çalışmada (TRA108062/PETIT ve TRA115450/PETIT-2) günde bir kez doz uygulanan 168 pediyatrik ITP hastasında değerlendirilmiştir. Oral uygulama (CL/P) sonrasında plazma eltrombopag görünür klirensi, beden ağırlığı ile orantılı artış göstermiştir. Irk ve cinsiyetin hesaplanan plazma eltrombopag CL/F değerleri üzerindeki etkileri, pediyatrik ve erişkin hastalar arasında uyumlu olmuştur. Doğu/Güneydoğu Asyalı pediyatrik ITP hastalarında plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, Asyalı olmayan hastalara göre %43 daha yüksek olmuştur. Pediyatrik kız hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.

Eltrombopagın pediyatrik ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7: ITP'li pediyatrik hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri (günde bir kez 50 mg doz rejimi)

Yaş	C_{maks} ($\mu\text{m/ml}$)	$EAA_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{m.hr/ml}$)
12 ila 17 yaş (n=62)	6,8 (6,17; 7,5)	103 (91,1; 116)
6 ila 11 yaş (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 ila 5 yaş (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

Veriler geometrik ortalama olarak sunulmaktadır (%95 GA). $EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{maks} , popülasyon farmakokinetik (PK) post-hoc hesaplamalarına dayalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi

Eltrombopag sıçan, fare veya köpeklerde özel TPO reseptör özgünlüğü nedeniyle trombosit üretimini stimüle etmemektedir. Bu nedenle söz konusu hayvanlardaki veriler üreme ve karsinogenesisite çalışmaları dahil insanlarda eltrombopag farmakolojisi ile ilişkili potansiyel advers etkiler için tam bir model oluşturmamaktadır.

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 6 katı maruziyette farelerde 6 ve sıçanlarda 28 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı maruziyette, farelerde 13 ve sıçanlarda 39 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 4-32. günler arasında (doz uygulama dönemi sonunda yaklaşık olarak 2 yaşındaki bir insana eşit) dozlar uygulanan, süttten kesme dönemi öncesindeki yavru sıçanlarda tolere edilmeyen dozlarda, EAA bazında 75 mg/gün dozunda pediatrik ITP hastalarındaki maksimum insan klinik maruziyetinin 9 katı maruziyette oküler opasiteler gözlenmiştir (histoloji yapılmamıştır). Diğer yandan, EAA bazında pediatrik ITP hastalarındaki beşeri klinik maruziyetin 5 katı düzeyindeki tolere edilen dozlarda yavru sıçanlarda kataraktlar gözlenmemiştir. Katarakt yetişkin köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (EAA'ya göre insanlardaki 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediatrik ITP hastalardaki klinik maruziyetin 2 katı).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinogenesisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. En düşük dozda maruziyet, EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katında olmuştur. EAA bazında erişkin ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 ve 2 katı ve pediatrik ITP hastalarında 75 mg/gün dozunda insan klinik maruziyetinin 3 ve 2 katı olmak üzere, sıçanlarda 28. haftadan sonra veya köpeklerde 52 haftadan sonra renal etkiler gözlemlenmemiştir.

Morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen veya kötü tolere edilen dozlarda fare, sıçan ve köpeklerde sıklıkla serum karaciğer enzimlerinde bir artışın eşlik ettiği hepatosit dejenerasyonu ve/veya nekrozu gözlenmiştir. EAA bazında, 75 mg/kg dozunda erişkin ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 4 veya 2 katında ve pediatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 veya 2 katında maruziyetlerde sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik doz uygulamalarından sonra herhangi bir hepatik etki gözlenmemiştir.

Sıçan ve köpeklerde kötü tolere edilen dozlarda (EAA'ya göre erişkin veya pediatrik ITP hastalarda insanlardaki maksimum klinik maruziyetin >10 veya 7 katı), kısa süreli çalışmalarda

retikülosit sayısında azalma ve rejeneratif kemik iliği eritroid hiperplazisi (sadece sıçanlarda) gözlenmiştir. Günlük 75 mg/kg dozunda erişkin veya pediatrik ITP hastalarında EAA'ya göre insanlarda maksimum klinik maruziyetin 2 ila 4 katı olan maksimum tolere edilen dozlarda sıçanlarda 28 hafta, köpeklerde 52 hafta ve fareler veya sıçanlarda 2 yıla kadarki dozlardan sonra eritrosit kütlesi veya retikülosit sayılarında herhangi bir önemli etki söz konusu değildir.

Sıçanlarda tolere edilemeyen 60 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP'li insanlardaki klinik maruziyetin 6 veya 4 katı) 28 haftalık bir toksisite çalışmasında endosteal hiperostoz gözlenmiştir. EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 veya 2 katı yaşam boyu maruziyet sonrasında (2 yıl) farelerde veya sıçanlarda kemik değişiklikleri gözlemlenmemiştir.

Karsinojenisite ve mutajenisite

Eltrombopag, farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediatrik ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı) karsinojenik değildir. Eltrombopag bir bakteri mutasyon testi veya sıçanlarda yapılan iki *in vivo* testte mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır (mikronükleus ve programlanmamış DNA sentezi, C_{maks} 'a göre 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 8 katı). *In vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında < 3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopagın insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Üreme toksisitesi

Eltrombopag, sıçanlarda 20 mg/kg/güne (EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin ve adölesan [12-17 yaş] ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 2 katı) kadarki dozlarda dişi fertilitelerini, erken dönemde embriyo gelişimini ve embriyofetal gelişimi etkilememiştir.

Tavşanlarda 150 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 0,3 ila 0,5 katı) embriyofetal gelişim üzerinde bir etki mevcut değildir. Bununla birlikte, sıçanlarda maternal toksik 60 mg/kg/gün dozlarında (EAA'ya göre 75 mg/gün ile ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı), eltrombopag uygulanımı dişi fertilitate çalışmasında embriyofetalite (artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı), azalan fetal vücut ağırlığı ve gravid uterin ağırlığı ve embriyofetal gelişim çalışmasında düşük servikal kosta insidansı ve azalan fetal vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Eltrombopag, beklenen faydalar fetusun maruz kalacağı potansiyel riskten daha fazla değilse gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı) erkeklerde fertiliteleri etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürişyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F1 sıçan yavrularının

plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Fototoksosite

In vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksosite riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksosite (EAA'ya göre 75 mg/gün ile erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 7 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre 75 mg/gün ile erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı) kanıtına rastlanmamıştır. Ayrıca 36 denekte yapılan bir klinik farmakoloji çalışmasında eltrombopag 75 mg dozunun uygulanmasından sonra fotosensitivitenin arttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bu ölçüm geciken fototoksik endeksle yapılmıştır. Bununla birlikte spesifik klinik dışı çalışma yapılmadığından potansiyel fotoallerji riski göz ardı edilemez.

Jüvenil dönem hayvan çalışmaları

Sütten kesim öncesi sıçanlarda tolere edilmeyen dozlarda oküler opasiteler gözlenmiştir. Tolere edilen dozlarda, oküler opasite gözlenmemiştir (bkz. yukarıda 'Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi' alt bölümü). Sonuç olarak, EAA değerine dayalı maruziyet marjları göz önüne alındığında, pediatrik hastalarda eltrombopag ile ilişkili katarakt riski göz ardı edilememektedir. Yavru sıçanlarda, erişkin ITP hastaları karşısında pediatrik ITP hastalarında eltrombopag ile daha büyük bir toksisite riskini düşündürecek bulgular bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin selüloz (PH 101)

Mannitol (Tip 50C)

Povidon K30

Mikrokristalin selüloz (PH 112)

Sodyum nişasta glikolat

Magnezyum stearat

Opadry® 03B230046 Turuncu Film Kaplama

HPMC 2910 /Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol/PEG

Sarı demir oksit

Kırmızı demir oksit

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Ürünümüz için primer ambalaj malzemesi olarak şeffaf PVC-Aclar ve alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır. Blisterler karton kutular içerisinde paketlenir. Bir karton kutu içerisinde 14 veya 28 adet film kaplı tablet içeren blister ambalajlarda kullanma talimatı ile birlikte sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah.
Basın Ekspres Cad. No:1 34303
Küçükçekmece/İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24
E-mail: deva@devaholding.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2023/257

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2023

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ