

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVOLADE 50 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film tablet 50 mg eltrombopaga eşdeğer eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat..... 28.0 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Yuvarlak, bikonveks, bir tarafında "GS UFU", diğer tarafında "50" kazılı, kahverengi film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REVOLADE, yeterli doz steroid tedavisi ve immünsüpresif tedavilere dirençli veya splenektomi sonrası nüksedip aynı tedavilere direnç gösteren kanama riski mevcut kronik ITP hastalarının trombosit sayısının artırılmasında endikedir.

REVOLADE, trombosit sayısını normalize etmek için kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eltrombopag tedavisi hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde uygulanmalıdır.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayımlarının normale çekilmesi değil, trombosit sayımlarının hemoraji riski düzeyinin (> 50,000/ μ L) üstünde tutulmasıdır.

Hastaların çoğunda trombosit sayımında ölçülebilir artışlar 1-2 hafta içerisinde saptanmaktadır (bkz: bölüm 5.1).

Erişkinler

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

İzlem ve dozun ayarlanması

Eltrombopag tedavisine başlandıktan sonra kanama riskinin azaltılması için gerektiğinde dozu trombosit sayımının $\geq 50,000/\mu\text{L}$ 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 doz rejimi Tablo 1'de belirtildiği gibi trombosit sayımlarına göre değiştirilmelidir. Eltrombopag ile tedavi sırasında trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil tam kan sayımları (CBC), stabil trombosit sayımı (en az 4 hafta $\geq 50,000/\mu\text{L}$) elde edilene kadar haftada bir değerlendirilmelidir. Trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil CBC daha sonra ayda bir yapılmalıdır.

Klinik olarak endike durumlarda trombosit sayımının korunması için en düşük etkin dozlam rejimi kullanılmalıdır.

Tablo 1 Eltrombopag dozunun ayarlanması

Trombosit Sayımı	Dozun ayarlanması veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben $< 50,000/\mu\text{L}$	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 75 mg/gün'e çıkarılmalıdır.
$\geq 50,000/\mu\text{L}$ ila $\leq 150,000/\mu\text{L}$	Kanamamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayımlarının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı ITP tedavisi kullanılmalıdır.
$> 150,000/\mu\text{L}$ ila $\leq 250,000/\mu\text{L}$	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi için 2 hafta bekleyiniz.
$> 250,000/\mu\text{L}$	Eltrombopag tedavisini kesiniz; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarınız. Trombosit sayımı $\leq 100.000/\mu\text{L}$ düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatınız.

Eltrombopag diğer ITP ürünlerine ek olarak uygulanabilir. Eltrombopag ile tedavi sırasında trombosit sayımlarında aşırı artışların önlenmesi için tıbbi açıdan uygun durumda eşzamanlı 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 Ancak bazı hastalarda farklı günlerde farklı film kaplı tablet dozlarının bir kombinasyonu gerekli olabilir.

Tedavinin kesilmesi

Trombosit sayımları, günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag tedavisi ile dört 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. Tedavinin kesilmesiyle trombositopeni reküransı muhtemeldir (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 ürünlerden önce veya sonra en az dört saat beklenerek alınmalıdır (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 ürin analizi ile) yakından izlenmelidir (bkz bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Eltrombopag, beklenen yarar, portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru ≥ 7) kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.4).

Eltrombopag kullanımı gerekiyorsa başlangıç dozu günde bir kez alınan 25 mg olmalıdır.

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak iki hafta süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag dozu verilen kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tromboembolik olayların riskinin (TEO) arttığı belirlenmiştir (bkz bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

REVOLADE sınırlı etkinlik ve güvenilirlik verisi nedeniyle çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda kullanım için önerilmemektedir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaşın altındaki hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Eltrombopag ile yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş ve üstündeki denekler ile daha genç denekler arasında eltrombopag güvenilirliği 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.

Doğu Asyalı Hastalar:

Doğu Asyalı kökenli (Örn: Çinli, Japon, Tayvanlı veya Koreli) hastalar için eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlanması düşünülmelidir (bkz bölüm 5.2). Hastanın trombosit sayımının izlenmesine devam edilmeli ve sonraki doz değişiklikleri için standart kriterler izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

REVOLADE, eltrombopag veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatoksisite riski

Hepatoksisiteye neden olabilir; Serum ALT, AST ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir; yükselmiş bilirubin seviyeleri için fraksiyonasyona bakılmalıdır. Üç ila beş günde bir test tekrarlanarak anormal serum karaciğer testleri değerlendirilmelidir. Anomaliler doğrulanırsa serum karaciğer testleri söz konusu anomaliler geçene, stabil hale gelene veya bazal değerlere dönene kadar izlenmelidir. ALT düzeyleri artarsa (üst normal sınırın ≥ 3 katı [ULN]) ve aşağıdaki durumlarda eltrombopag kesilmelidir:

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

Eltrombopag uygulaması hepatobiliyer laboratuvar anomalilerine neden olabilir. Eltrombopag ile yapılan klinik çalışmalarda serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (bkz bölüm 4.8).

Bu bulgular çoğunlukla hafif (Derece 1-2) ve reversibl olup karaciğer yetmezliğini gösteren klinik açıdan anlamlı semptomlar eşlik etmemiştir. Plasebo kontrollü 3 çalışmada plasebo grubunda 1 ve eltrombopag grubunda 1 hastada Derece 4 karaciğer testi anomalisi yaşanmıştır.

Karaciğer hastalığı bulunan kişilerde eltrombopag kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Erişkin ve yaşlılarda ITP tanısı trombositopeni ile birlikte görülen diğer klinik koşulların elimine edilmesiyle doğrulanmalıdır. Özellikle 60 yaşın üstündeki hastalarda ve sistemik semptomlar veya anormal belirtiler olan hastalarda olmak üzere hastalık ve tedavi sırasında bir kemik iliği aspiratı ve biyopsisi yapılması düşünülmelidir.

Kemoterapi kaynaklı trombositopeni ve myelodisplastik sendromlar (MDS) dahil diğer trombositopenik koşullarda eltrombopag'ın etkinlik ve güvenilirliği gösterilmemiştir.

Trombotik/Tromboembolik komplikasyonlar:

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar ITP'li hastalarda meydana gelebilir. Normal aralığın üstündeki trombosit sayımları trombotik/tromboembolik komplikasyonlar için bir teorik risk oluşturmaktadır. Eltrombopag 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 sayımları 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 riski bulunan hastalarda risk-yarar dengesi göz önüne alınmalıdır.

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak iki hafta süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag dozu verilen kronik karaciğer hastalığı bulunan hastalarda tromboembolik olayların riskinin (TEO) arttığı belirlenmiştir. Bu nedenle eltrombopag, beklenen yarar portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru ≥ 7) kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4,2 ve 4.8).

Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama:

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

Kemik iliği retikülün oluşumu ve kemik iliği fibrozu riski:

Eltrombopag, kemik iliği içerisinde retikülün lifleri gelişimi veya progresyonu riskini artırabilir. Diğer trombopoietin reseptör (TPO-R) agonistlerinde olduğu 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 tamamlanmasını 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 iliği biyopsisi düşünülmelidir.

Maligniteler ve malignitelerin ilerlemesi:

TPO-R agonistleri trombopoietik progenitör hücre ekspansiyonu, diferansiyasyonu ve trombosit üretimini sağlayan büyüme faktörleridir. TPO-R daha çok myeloid lineage hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. TPO-R agonistleri için teorik olarak MDS gibi mevcut hematopoietik malignitelerde ilerlemeyi stimüle edebileceği yönünde bir endişe mevcuttur.

Katarakt:

Kemirgenlerde eltrombopag ile yapılan toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (Bkz: Bölüm 5.3). Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Katarakt için hastaların rutin monitörizasyonu önerilmektedir.

Eltrombopag tedavisine yanıt kaybı:

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

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol'den daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eltrombopag'ın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

İn vitro çalışmalar eltrombopag'ın organik anyon taşıyıcı polipeptidi OATP1B1 için bir substrat olmadığını ancak bu taşıyıcının bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. *İn vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopag'ın bir meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü olduğunu göstermiştir. Beş gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatin'in 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin C_{maks} değerini %103 (%90 CI: %82, %126) ve $EAA_{0-\infty}$ değerini %55 (%90 CI: %42, %69) artırmıştır. Pravastatin, simvastatin ve lovastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler in beklenmesine karşı eltrombopag ile atorvastatin veya fluvastatin arasında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu düşünülmeli ve hasta statinlerin yan etkileri için dikkatli şekilde izlenmelidir.

OATP1B1 ve BCRP substratları:

Eltrombopag ile birlikte OATP1B1 (Örn: metotreksat) ve BCRP (Örn: topotekan ve metotreksat) substratlarının uygulanması sırasında dikkatli olunması gereklidir.

Sitokrom P450 substratları:

İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (100 μ M'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 uygulanımı 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.

Diğer ilaçların eltrombopag üzerindeki etkileri

Polivalan katyonlar (şelasyon):

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

Gıdalarla etkileşim:

Tek doz 50 mg eltrombopag bir standart yüksek kalorili, süt ürünleri ve yüksek oranda yağ içeren kahvaltı ile birlikte alındığında plazma eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değerini %59 (%90 CI: %54, %64) ve C_{maks} değerini %65 düşürmüştür (%90 CI: %59, %70): Meyveler, yağsız et, biftek ve katkısız (kalsiyum, magnezyum, demir eklenmemiş) meyve suyu, katkısız soya sütü ve katkısız hububat dahil kalsiyum miktarı düşük [< 50 mg kalsiyum] gıdalar kalori ve yağ miktarından bağımsız şekilde plazma eltrombopag maruziyetinde anlamlı bir etki yaratmamıştır (bkz bölüm 4.2).

Lopinavir/ritonavir:

Eltrombopag ile lopinavir/ritonavirin (LPV/RTV) birlikte uygulanımı eltrombopag konsantrasyonunda bir azalmaya neden olabilir. 40 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma tek doz eltrombopag 100 mg ile tekrarlı doz günde iki kez LPV/RTV 400 /100 mg rejiminin birlikte uygulanımının eltrombopag plazma EAA_(0-∞) değerinde %17 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (%90 CI: %6.6, %26.6). Bu nedenle eltrombopag ve LPV/RTV birlikte uygulanırsa dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir tedavisine başlandığı veya bu tedavi kesildiğinde eltrombopag dozunun uygun şekilde korunmasının sağlanması amacıyla trombosit sayımı yakından izlenmelidir.

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:

ITP tedavisinde bu çalışmada eltrombopag ile kombinasyon halinde kullanılan tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazol, ve/veya azatioprin, intravenöz immüoglobülin (IVIG) ve anti-D immüoglobülini içermiştir. Trombosit sayımları eltrombopag ve ITP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kombine halde kullanıldığında trombosit sayımlarının önerilen aralık dışına çıkmasının önlenmesi için izlenmelidir (bkz bölüm 4.2).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda eltrombopag kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz: bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. REVOLADE gebelik sırasında açıkça gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

İlaçların gebelik döneminde kullanımı, ancak ilacın anneye sağlaması beklenen yararları fetusa ya da çocuğa olan olası risklerinden fazla ise düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Eltrombopag'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Eltrombopag'ın sütle atıldığını göstermektedir (bkz bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da REVOLADE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REVOLADE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

3 kontrollü ve 2 kontrollü olmayan klinik çalışmada eltrombopag verilen tüm kronik ITP hastalarının bir analizine göre eltrombopag verilen deneklerde yan etkilerin genel insidansı %82'dir (367/446). Ortalama eltrombopag maruziyet süresi 304 gün olup hasta yılı maruziyeti bu çalışma popülasyonunda 377'dir.

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirildiği yan etkiler MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır (N=446). Kullanılan sıklık kategorileri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

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).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Farenjit, idrar yolu enfeksiyonu, grip, nazofarenjit, oral herpes, pnömoni, sinüzit, tonsillit, üst solunum yolu enfeksiyonu

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

Yaygın olmayan: Rektosigmoid kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Anoreksi, hipokalemi, azalan iştah, artan iştah, gut, hipokalsemi, kan ürik asit düzeyinde artış

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Uykusuzluk

Yaygın olmayan: Uyku bozukluğu, anksiyete, depresyon, apati, değişen duygudurum, sık ağlama

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Parestezi

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tad alma duyusunda bozukluk (disguzi), hipoestezi, somnolans, migren, tremor, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi, auralı migren, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, göz kuruluğu
Yaygın olmayan: Bulanık görme, lentiküler opasiteler, astigmatizm, kortikal katarakt, kataraktın kötüleşmesi, konjonktival hemoraji, gözde ağrı, artan lakrimasyon, retinal hemoraji, retinal pigment epitelyopati, azalan görme keskinliği, görme yetmezliği, anormal görme keskinliği testleri, blefarit ve kuru keratokonjonktivit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, akut miyokard infarktüsü, kardiyovasküler bozukluk, siyanoz, palpitasyon, sinüs taşikardi, uzayan elektrokardiyogram QT

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Derin ven trombozu, hipertansiyon, embolizm, sıcak basması, yüzeyel tromboflebit, yüzde kızarıklık, hematoma

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Epistaksis, pulmoner embolizm, pulmoner infarktüs, öksürük, nazal rahatsızlık, orofaringeal çatlama, orofaringeal ağrı, sinüs bozukluğu, uykuda apne sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, konstipasyon, üst karın bölgesinde ağrı
Yaygın olmayan: Abdominal rahatsızlık, Abdominal distansiyon, ağız kuruluğu, dispepsi, kusma, karın ağrısı, gingival kanama, glosodini, hemoroit, ağızda hemoraji, abdominal hassasiyet, feçeste renk değişikliği, flatülans, gıda zehirlenmesi, sık bağırsak hareketleri, hematemez, oral rahatsızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Artan alanin aminotransferaz*, artan aspartat aminotransferaz*, artan kan bilirubin, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon
Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, prurit, alopesi

Yaygın olmayan: Ekimoz, hiperhidroz, jeneralize prurit, ürtiker, dermatoz, peteşi, soğuk terleme, eritem, melanoz, gece terlemeleri, pigmentasyon bozukluğu, deride renk değişikliği, deride eksofoliyasyon, yüzde şişme

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, kas spazmı, kemik ağrısı
Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrı, ağırlık hissi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, lökositüri, lupus nefrit, noktüri, proteinüri, artan kan üre, artan kan kreatinin, artan idrar protein/kreatinin oranı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, periferik ödem
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, sıcak basması, ağrı, damar ponksiyon yerinde hemoraji, asteni, sinirlilik hissi, iyi tanımlanmamış bozukluk, yaralarda enflamasyon, grip benzeri hastalık, halsizlik, mukozal enflamasyon, kardiyak dışı göğüs ağrısı, pireksi, yabancı cisim hissi

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Artan kan albumin, artan kan alkalin fosfataz, artan total protein, kilo artışı, azalan kan albumin, artan idrar pH'ı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Kontüzyon, güneş yanığı

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 invazif prosedüre hazırlık olarak 2 haftalık tedaviyi takiben kronik karaciğer hastalığı olan 6/261 hastada portal venöz sistemde 7 tromboembolik olay yaşanmıştır. Bir ek hastada çalışma ilacının son dozundan 20 gün sonra bir miyokard infarktüsü gelişmiş olup hasta o tarihe kadar kullandığı ilaç hakkında bilgilendirilmemişti.

Tedavinin kesilmesini takiben trombositopeni

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

Artan kemik iliği retikülün düzeyi

Progam boyunca deneklerin hiçbirisinde kemik iliğinde disfonksiyonunu gösteren klinik açıdan anlamlı kemik iliği anomalileri veya klinik bulgulara yönelik kanıta rastlanmamıştır. Bir hastada eltrombopag tedavisi kemik iliği retikülün nedeniyle kesilmiştir (bkz bölüm 4.4).

4.9 Doz Aşımı

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

Klinik çalışmalarda bir denegin 5000 mg eltrombopag aldığı bir dozaşımı raporu mevcuttur. Bildirilen yan etkiler 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/ μ L olup maksimum trombosit sayımı 929.000/ μ L'dir. Tüm olaylar tedaviyi takiben sekelsiz geçmiştir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiemorajikler.
ATC kodu: B02BX 05.

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 diferansiyasyonunun indüklemektedir.

Klinik etkinlik ve güvenilirlik

Klinik çalışmalar

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

Çift Kör Plasebo Kontrollü Çalışmalar

RAISE: 197 denek 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 sayımlarına göre 6 aylık tedavi periyodunda ayarlanmıştır. Tüm deneklerde eltrombopag 50 mg dozu ile tedavi başlatılmıştır. 29. günden tedavi bitimine kadar eltrombopag grubundaki hastaların %15 ila %28'i \leq 25 mg dozunda tutulmuş ve %29 ila %53'üne 75 mg dozu verilmiştir.

Buna ek olarak deneklerin eşzamanlı 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.

Ortalama trombosit sayımı başlangıçta her iki tedavi grubunda 16,000/ μ l olup eltrombopag grubunda 15. günden başlanarak tüm tedavi vizitlerinde 50,000/ μ L değerinin üstünde kalırken plasebo grubunda ortalama trombosit sayımları çalışma boyunca 30,000/ μ L değerinin altında kalmıştır.

Kurtarma ilacı olmadan 50,000-400,000/ μ l 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 2: RAISE çalışmasındaki sekonder etkinlik bulguları

	Eltrombopag N = 135	Plasebo N = 62
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
Trombosit sayımı $\geq 50,000$ -400,000/ μ L olan hastaların kümülatif sayısı, Ortalama (SS)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Değerlendirmelerin ≥ 75 'inde hedef aralıkta olan hastalar (50,000 ila 400,000/ μ l), n (%) <i>P</i> -değeri ^a	51 (38)	4 (7)
	< 0.001	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 1-4) gelişen hastalar, n (%) <i>P</i> -değeri ^a	106 (79)	56 (93)
	0.012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 2-4) gelişen hastalar, n (%) <i>P</i> -değeri ^a	44 (33)	32 (53)
	0.002	
Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%) <i>P</i> -değeri ^a	24 (18)	25 (40)
	0.001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçtaki tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%) ^b <i>P</i> -değeri ^a	37 (59)	10 (32)
	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 hastaların %70'inden fazlası herhangi bir kanama (WHO Grade 1-4) ve %20'den fazlası klinik açıdan anlamlı kanama (WHO Grade 2-4) bildirmiştir. Herhangi bir kanama (Grade 1-4) ve klinik açıdan anlamlı kanama bildirilen (Grade 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 sayımında başlangıçtaki < 30.000/μL değerinden 43. günde > 50.000/ μL değerine yükselme elde edilen hastalar olarak tanımlanan yanıt veren hastaların oranıydı; trombosit sayımının > 200.000/ μL olması nedeniyle tedavinin erken sonlandırıldığı hastalar yanıt vermiş olarak kabul edilmiş olup başka herhangi bir nedenle tedavinin kesildiği hastalar trombosit sayımı 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 3: TRA100773B çalışmasındaki etkinlik bulguları

	Eltrombopag N = 74	Plasebo N = 38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkinlik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar $\geq 50,000/\mu\text{l}$ olan hastalar (başlangıçtaki < 30,000/μl 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 Grade 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
<i>P</i> değeri ^a	0.029	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

RAISE ve TRA100773B çalışmasında plaseboya kıyasla eltrombopag tedavisine verilen yanıt randomizasyonda ITP için ilaç kullanımı, splenektomi durumu ve bazal trombosit sayımından (< 15.000/μL, > 15.000/μL) bağımsızdır.

RAISE ve TRA100773B çalışmalarında başlangıç trombosit sayımı $\leq 15,000/\mu\text{l}$ olan hastaların bulunduğu alt grupta ortalama trombosit sayımları hedef düzeye erişmemiştir (> 50,000/μl) ancak her iki çalışmada eltrombopag verilen hastaların %43'ünde 6 haftalık tedaviden sonra yanıt alınmıştır. Buna ek olarak RAISE çalışmasında başlangıçta trombosit sayımı $\leq 15,000/\mu\text{l}$ 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.

Bir açık, 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.

Eltrombopag açık bir ek çalışmada 299 hastaya uygulanmıştır, 126 hasta 1 yıllık, 48 hasta 18 aylık ve 17 hasta 2 yıllık tedavi süresini tamamlamıştır. Ortalama bazal trombosit sayımı eltrombopag uygulamasından önce 19.500/μL'dir. Ortalama trombosit sayımları çalışmanın 12, 18 ve 24. aylarında sırasıyla 68.000/μL, 75.000/μL ve 119,000/μL'dir.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu REVOLADE ürünü ile yapılan çalışmalardaki bulguların kronik idiyopatik trombositopeni purpurada (ITP) pediyatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda sunulması kararını ertelemiştir (Pediyatrik kullanıma ilişkin bilgiler için Bkz Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TRA100773A ve TRA100773B çalışmasındaki 88 denekte elde edilen plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri bir popülasyon PK analizindeki 11 sağlıklı erişkin denekte elde edilen veriler ile birleştirilmiştir. ITP denekleri için plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{maks} hesaplamaları sunulmaktadır (Tablo 4).

Tablo 4: ITP'li erişkinlerde kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalaması (%95 güven aralığı)

Eltrombopag Dozu, günde bir kez	N	$EAA_{(0-\tau)}^a$, $\mu\text{g.s/mL}$	C_{maks}^a , $\mu\text{g/mL}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

a - 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).

Dağılım:

Eltrombopag insanlarda plazma proteinlerine, esas olarak albumine, yüksek oranda (%>99.9) bağlanmaktadır. Eltrombopag BCRP için bir sübstrat olmakla birlikte P-glikoprotein veya OATP1B1 için bir sübstrat değildir.

Biyotransformasyon:

Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon ile glukuronik asit, glutatyon ve 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. İnsanlarda radyo işaretli eltrombopag ile yapılan bir çalışmaya göre bir dozun yaklaşık %20'nin oksidasyon ile metabolize edildiği hesaplanmıştır. *In vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'i eltrombopag'ın oksidatif metabolizmasından sorumlu izoenzimler olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu izoenzimler olarak üridin difosfoglukuronil transferaz UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmış olup bölünme yolağı için alt gastrointestinal kanaldaki bakterilerin sorumlu olabileceği 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. Eltrombopag'ın 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. Eltrombopag ve birlikte uygulanması olası ilaçların glukuronidasyonunda bireysel UGT enzimlerinin katkısı sınırlı olduğundan glukuronidasyonu içeren klinik açıdan anlamlı ilaç etkileşimleri beklenmemektedir.

İnsanlarda radyo işaretli eltrombopag ile yapılan bir çalışmaya göre 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 indüklemeyebilir (bkz bölüm 4.5).

In vitro çalışmalar eltrombopagın bir OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı inhibitörü olduğunu ve eltrombopagın 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 katyonları şelatlamaktadır (bkz bölüm 4,2 ve 4.5).

Tek doz 50 mg eltrombopag bir standart yüksek kalorili, süt ürünleri ve yüksek oranda yağ içeren kahvaltı ile birlikte alındığında plazma eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerini düşürmüştür. Bununla birlikte düşük kalsiyum içeren gıdalar [< 50 mg kalsiyum] kalori ve yağ içeriğinden bağımsız şekilde plazma eltrombopag maruziyetini anlamlı şekilde etkilememiştir (bkz bölüm 4.2 ve 4.5).

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 $EAA_{0-\infty}$ 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 mevcuttu. 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).

Karaciğer Yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği karaciğer yetmezliği bulunan erişkin hastalara eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %41 daha yüksek olup orta şiddette ile şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde %80 ile %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 orta şiddette ile şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child-Pugh skoru ≥ 7) kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4,2 ve 4,4).

İrk:

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 (Örn: Japon, Çinli, Tayvanlı ve Koreli) ITP hastalarında temelde Beyaz ırktan olan Doğru Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %87 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 %50 daha yüksektir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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 yan etkileri tamamen modellememektedir.

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur. EAA 'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 6 katı maruziyette farelerde 6 ve sıçanlarda 28 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. EAA 'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı maruziyette farelerde 13 ve sıçanlarda 39 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. Katarakt köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (EAA 'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı). Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir (bkz bölüm 4.4).

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 dozdaki maruziyet EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 1.2 katı olarak bulunmuştur. Renal etkiler EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta ve köpeklerde 52 hafta sonra gözlenmemiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

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'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik dozlamadan sonra hepatik etkiler gözlenmemiştir.

Sıçan ve köpeklerde kötü tolere edilen dozlarda (EAA'ya göre insanlardaki maksimum klinik maruziyetin > 10 katı), kısa süreli çalışmalarda retikülosit sayımında azalma ve rejeneratif kemik iliği eritroid hiperplazisi (sadece sıçanlarda) gözlenmiştir. EAA'ya göre insanlarda maksimum klinik maruziyetin 2 ila 4 katı olan maksimum tolere edilen dozlarda sıçanlarda 28 hafta, köpeklerde 52 hafta ve farelerde 2 yıla kadarki dozlamalardan sonra eritrosit kütlesi veya retikülosit sayımlarında herhangi bir önemli etki söz konusu değildir.

Sıçanlarda tolere edilemeyen 60 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı) 28 haftalık bir toksisite çalışmasında endosteal hiperostoz gözlenmiştir. EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 4 katı yaşamboyu (2 yıl) maruziyette fare veya sıçanlarda kemik değişikliği mevcut değildir.

Eltrombopag farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 ve 5 katı) karsinojenik değildir. Eltrombopag bir bakteri mutasyon testi veya sıçanlarda yapılan iki *in vivo* teste mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır (mikronükleus ve programlanmamış DNA sentezi, C_{maks} 'a göre insanlardaki klinik maruziyetin 10 katı). *In vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında < 3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopag'ın insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Eltrombopag sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik değildir. Eltrombopag sıçanlarda 20 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 2 katı) dişilerde fertilitate, erken embriyonik gelişim veya embriyofetal gelişimi etkilememiştir. Tavşanlarda 150 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 0.5 katı) embriyofetal gelişim üzerinde bir etki mevcut değildir. Bununla birlikte, sıçanlarda maternal toksik 60 mg/kg/gün dozlarında (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı), eltrombopag uygulanımı dişi fertilitate çalışmasında embriyoletalite (artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı), azalan fetal vücut ağırlığı ve gravid uterin ağırlığı ve embriyofetal gelişim çalışmasında daha düşük servikal kosta insidansı ve her iki çalışmada daha düşük fetal vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı) erkeklerde fertilitateyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon 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.

In vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksisite riski dūřündürmemekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksisite (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 10 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 5 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 endekse yapılmıştır. Bununla birlikte spesifik klinik dışı çalışma yapılmadığından potansiyel fotoallerji riski göz ardı edilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalin sellüloz
Povidon (K30)
Sodyum nişasta glikolat
Hipromelloz
Kırmızı Demir Oksit (E172)
Sarı Demir Oksit (E172)
Makrogol 400 (polietilen glikol 400)
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

REVOLADE 50 mg film tablet, Al/Al blisterler içerisinde 14 film tablet içeren karton kutularda satılmaktadır.

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Adresi: Büyükdere cad. No:173 1.Levent Plaza B Blok
34394, 1.Levent – İSTANBUL
Tel no: 0 212 339 44 00
Faks no: 0 212 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI

130/90

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

01/02/2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-