

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. FARMASOTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

REVOPAG, diğer tedavilere (örn., kortikosteroidler, immünoglobulinler) dirençli olan primer immün trombositopenili (ITP) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

REVOPAG, tanıdan itibaren 6 ay veya daha uzun süren primer immün trombositopeni (ITP) olan ve diğer tedavilere (örn., kortikosteroidler, immünoglobulin) dirençli 1 yaş ve üzeri pediyatrik hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

REVOPAG, trombositopeni tedavisi için kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan erişkin hastalarda endikedir; burada trombositopeninin derecesi, optimal interferon bazlı tedavinin başlatılmasını engelleyen veya devam ettirilmesini sınırlayan ana faktördür (bkz. Bölüm 5.1).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eltrombopag tedavisi hematolojik hastalıkların tedavisinde veya kronik hepatit C ve komplikasyonlarının tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve hekim gözetiminde kalmalıdır.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayılarının normale çekilmesi değildir.

Oral süspansiyon tozu, tablet formülasyonundan daha yüksek eltrombopag maruziyetine neden olabilir (bkz. Bölüm 5.2). Oral süspansiyon formülasyonları için toz ve tablet arasında geçiş yaparken, trombosit sayıları 2 hafta boyunca haftalık olarak izlenmelidir.

İmmün (primer) trombositopeni

≥ 50.000 /mikrolitre'lik bir trombosit sayımına ulaşmak ve bunu sürdürmek için en düşük eltrombopag dozu kullanılmadır. 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.

Yetişkinler ve 6 ila 17 yaş arası pediyatrik 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 ila 5 yaş arası pediyatrik popülasyon

Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu günde bir kez alınan 25 mg'dır.

Takip ve doz ayarlaması

Eltrombopag tedavisine başlandıktan sonra kanama riskinin azaltılması için gerektiğinde dozu trombosit sayımını ≥ 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 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 ≥ 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 eş zamanlı ITP tedavisi uygulanmalıdır.

> 150.000/mikrolitre ila \leq 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 \leq 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 düşünölmelidir.

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 ürünlerinin 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 değerlendirilmeli ve tedaviye devam edilmesi kararı tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak verilmelidir. Splenektomi yapılmamış hastalarda bu, splenektomiye göre değerlendirmeyi içermelidir. Tedavinin kesilmesiyle trombositopeninin yeniden ortaya çıkması olasıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kronik hepatit C (HCV) ile ilişkili trombositopeni

Eltrombopag antivirallerle kombinasyon halinde verildiğinde, ilgili güvenlik bilgileri veya kontrendikasyonların kapsamlı ayrıntıları için birlikte uygulanan tıbbi ürünlerin ayrı ayrı kısa ürün bilgilerine atıfta bulunulmalıdır.

Klinik çalışmalarda trombosit sayıları genellikle eltrombopag başladıktan sonraki 1 hafta içinde artmaya başlamıştır. Eltrombopag ile tedavinin amacı, klinik uygulama önerilerine bağlı kalarak, antiviral tedaviyi başlatmak için gereken minimum trombosit sayısı düzeyine ulaşmak olmalıdır. Antiviral tedavi sırasında tedavinin amacı trombosit sayısını kanama komplikasyonları riskini önleyen bir seviyede, normalde 50.000-75.000/mikrolitre civarında tutmak olmalıdır. Trombosit sayısı > 75.000/mikrolitre'den kaçınılmalıdır. Hedeflere ulaşmak

için gereken en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları trombosit sayısı yanıtına dayalıdır.

Başlangıç doz rejimi

Eltrombopag günde bir kez 25 mg'lık bir dozda başlatılmalıdır. Doğu/Güneydoğu Asya kökenli HCV hastaları veya hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

İzlem ve doz ayarlaması

Eltrombopag dozu, antiviral tedaviyi başlatmak için gereken hedef trombosit sayısına ulaşmak için gerektiğinde her 2 haftada bir 25 mg'lık artışlarla ayarlanmalıdır. Antiviral tedaviye başlamadan önce trombosit sayıları her hafta izlenmelidir. Antiviral tedavinin başlangıcında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle ani eltrombopag doz ayarlamalarından kaçınılmalıdır (bkz. Tablo 2).

Antiviral tedavi sırasında, hastaları kanama riskine sokabilecek trombosit sayılarının azalması nedeniyle peginterferon dozunun azaltılmasını önlemek için eltrombopag dozu gerektiği şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 2). Trombosit sayıları, antiviral tedavi sırasında, normalde 50.000-75.000/mikrolitre civarında, stabil bir trombosit sayısı elde edilene kadar haftalık olarak izlenmelidir. Trombosit sayıları ve periferik kan yaymalarını içeren CBC'ler daha sonra aylık olarak alınmalıdır. Trombosit sayısı gerekli hedefi aşarsa, günlük dozda 25 mg basamaklarla doz azaltılması düşünülmelidir. Bunun ve sonraki doz ayarlamalarının etkilerini değerlendirmek için 2 hafta beklenmesi önerilir.

Günde bir kez 100 mg eltrombopag dozu aşılmamalıdır.

Tablo 2: HCV hastalarında antiviral tedavi sırasında eltrombopag doz ayarlamaları

Trombosit Sayımı	Dozun ayarlanması veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben < 50.000/mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla maksimum 100 mg/gün'e çıkarılmalıdır.
≥ 50.000/mikrolitre ila ≤ 100.000/mikrolitre	Peginterferon dozunun azaltılmasını önlemek için gereken en düşük dozda eltrombopag kullanınız.
> 100.000/mikrolitre ila ≤ 150.000/mikrolitre	Günlük dozu 25 mg azaltın. Bunun ve sonraki doz ayarlamalarının etkilerini değerlendirmek için 2 hafta bekleyiniz♦.
> 150.000/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*.

* Günde bir kez 25 mg eltrombopag alan hastalar için, dozun günaşırı 25 mg olarak yeniden başlatılması düşünülmelidir.

♦ Antiviral tedavinin başlangıcında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle eltrombopag dozunun ani azaltılmasından kaçınılmalıdır.

Tedavinin kesilmesi

2 haftalık 100 mg eltrombopag tedavisinden sonra antiviral tedaviyi başlatmak için gereken trombosit düzeyine ulaşılamazsa, eltrombopag kesilmelidir.

Eltrombopag tedavisi, aksi belirtilmediği sürece, antiviral tedavi kesildiğinde sonlandırılmalıdır. Aşırı trombosit sayısı yanıtları veya önemli karaciğer testi anormallikleri de tedavinin kesilmesini gerektirir.

Uygulama şekli:

Tabletler oral yolla alınmalıdır.

Tabletler, antasitler, süt ürünleri (veya diğer kalsiyum içeren gıda ürünleri) veya çok değerlikli katyonlar (örneğin demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko) içeren mineral takviyeleri gibi herhangi bir üründen en az iki saat önce veya dört saat sonra 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 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 ≥ 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.

Kronik HCV ve hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru ≤ 6) olan trombositopenik hastalarda doz ayarlanması gerekli değildir. Kronik HCV hastalarına günde bir kez 25 mg'lık bir dozda eltrombopag başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dozuna başlandıktan sonra, doz artırılmadan önce 2 hafta ara verilmelidir.

Eltrombopag ile tedavi edilen ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan trombositopenik hastalarda, ya invaziv prosedüre hazırlanırken ya da antiviral tedavi gören HCV hastalarında, hepatik dekompanseasyon ve tromboembolik olaylar (TEE'ler) dahil olmak üzere advers olaylar için artan bir risk vardır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

Eltrombopag güvenlik ve etkililiğe ilişkin verilerin yetersiz olması nedeniyle, ITP'li bir yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Kronik HCV ile ilişkili trombositopenisi olan ve şiddetli aplastik anemi (SAA) hastası çocuklarda ve ergenlerde (< 18 yaş) eltrombopagın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri ITP hastalarında eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır ve 85 yaş üstü ITP hastalarında klinik deneyim yoktur. Eltrombopag ile ilgili klinik çalışmalarda, en az 65 yaşındaki hastalar ve daha genç hastalar arasında eltrombopag güvenliğinde genel olarak klinik olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bildirilen diğer klinik deneyimler, yaşlılar ve genç hastalar arasındaki yanıtlardaki farklılıkları belirlememiştir, ancak bazı yaşlı hastalarda daha fazla duyarlılık göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 5.2).

75 yaş üstü HCV'li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Doğu-/Güneydoğu-Asyalı hastalar:

Karaciğer yetmezliği olanlar da dahil olmak üzere Doğu/Güneydoğu Asya kökenli yetişkin ve pediyatrik hastalarda eltrombopag günde bir kez 25 mg'lık bir dozda başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Hasta trombosit sayısı izlenmeye devam edilmeli ve daha fazla doz değişikliği için standart kriterler izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Eltrombopag veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerde herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varsa.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

İnterferon bazlı tedavi ile kombinasyon halinde eltrombopag tedavisi uygulandığında düşük albümin seviyeleri ≤ 35 g/L veya son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru ≥ 10 ile tanımlanan, ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan trombositopenik HCV hastalarında, potansiyel olarak ölümcül hepatik dekompanasyon ve tromboembolik olaylar dahil olmak üzere advers reaksiyonlar için artan bir risk vardır. Ek olarak, plaseboya kıyasla kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde etme oranı açısından tedavinin yararları, grubun geneliyle karşılaştırıldığında bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤ 35 g/L olanlar için) orta düzeydedir. Bu hastalarda eltrombopag ile tedavi, yalnızca ilerlemiş HCV tedavisinde deneyimli doktorlar tarafından ve yalnızca trombositopeni veya antiviral tedavinin durdurulması riskleri müdahale gerektirdiğinde başlatılmalıdır. Tedavinin klinik olarak endike olduğu düşünülürse, bu hastaların yakından izlenmesi gerekir.

Doğrudan etkili antiviral ajanlarla kombinasyon

Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmış doğrudan etkili antiviral ajanlarla kombinasyon halinde güvenlik ve etkinlik oluşturulmamıştır.

Hepatotoksisite riski

Eltrombopag uygulaması anormal karaciğer fonksiyonuna ve yaşamı tehdit edebilecek ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotrasferaz (AST) ve bilirubin, eltrombopag başlamadan önce, doz ayarlama aşamasında 2 haftada bir ve stabil bir dozun oluşturulmasından sonra ayda bir ölçülmelidir. Eltrombopag, dolaylı hiperbilirubinemiye yol açabilen UGT1A1 ve OATP1B1'i inhibe eder. Bilirubin yükselmişse fraksiyonasyon yapılmalıdır. Anormal serum karaciğer testleri, 3 ila 5 gün içinde tekrar testi ile değerlendirilmelidir. Anormallikler doğrulanırsa, anormallikler düzeleneye, stabilize olana veya başlangıç seviyelerine dönene kadar serum karaciğer testleri izlenmelidir. ALT seviyeleri yükselirse (karaciğer fonksiyonu normal olan hastalarda normalin üst sınırının $[x \text{ ULN}] \geq 3$ katı veya tedavi öncesinde transaminazlarda yükselmeler hastalarda $\geq 3 \times$ başlangıç veya $> 5 \times$ ULN (hangisi düşükse)) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:

- Progresif nitelikteyse veya,
- ≥ 4 hafta sürerse veya,
- Artmış direkt bilirubin eşlik ederse veya,
- Karaciğer hasarının klinik semptomları veya hepatik dekompanseasyon kanıtı eşlik ederse.

Karaciğer hastalığı olan hastalara eltrombopag uygulanırken dikkatli olunmalıdır. ITP'li hastalarda daha düşük bir başlangıç dozunda eltrombopag kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalara uygulanırken yakın takip gereklidir (bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik dekompanseasyon (interferon ile kullanım)

Kronik hepatit C'si olan hastalarda hepatik dekompanseasyon: Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) olan veya başlangıçta MELD skoru ≥ 10 olan hastalarda izleme gereklidir.

Karaciğer sirozu olan kronik HCV hastaları, alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanseasyon riski altında olabilir. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan iki kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanseasyon (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) eltrombopag kolunda (%11) plasebo kolundan (%6) daha sık meydana gelmiştir. Albümin düzeyleri düşük (≤ 35 g/L) veya başlangıçta MELD skoru ≥ 10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompanseasyon riski ve ölümcül advers olay riskinde bir artış vardır. Ek olarak, plaseboya kıyasla SVR'ye ulaşma oranı açısından tedavinin yararları, grubun geneline kıyasla bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤ 35 g/L olanlar için) tutarlıdır. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak risklerle karşılaştırıldığında beklenen faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar, hepatik dekompanseasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Durdurma kriterleri

için interferon kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır. Hepatik dekompanseasyon nedeniyle antiviral tedavi kesilirse eltrombopag sonlandırılmalıdır.

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar

İnterferon bazlı tedavi alan HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastadan 38'i (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastadan 6'sı (%1) TEE yaşamıştır. Bildirilen trombotik/tromboembolik komplikasyonlar hem venöz hem de arteriyel olayları içermiştir. TEE'lerin çoğunluğu ciddi değildir ve çalışmanın sonunda çözülmüştür. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en yaygın TEE'dir (plasebo için < %1'e karşılık eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2). Tedavi başlangıcı ile TEE olayı arasında belirli bir zamansal ilişki gözlenmemiştir. Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) veya MELD ≥ 10 olan hastalarda, albümin düzeyleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEE riski vardı; ≥ 60 yaşındakiler, genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEE riskine sahipti. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak risklerle karşılaştırıldığında beklenen faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Hastalar TEE belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. İnvaziv prosedürlere hazırlanırken 2 hafta boyunca günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tedavi edilen kronik karaciğer hastalığı (CLD) olan hastalarda TEE riskinin arttığı bulunmuştur. Eltrombopag alan CLD'li 143 yetişkin hastadan altısı (%4) (portal venöz sistemin tamamı) ve plasebo grubundaki 145 hastadan ikisi (%1) TEE yaşamıştır (biri portal venöz sistemde ve bir miyokard enfarktüsü). Eltrombopag ile tedavi edilen 6 hastadan beşi, > 200.000 /mikrolitre trombosit sayısında ve son eltrombopag dozunun ardından 30 gün içinde trombotik komplikasyon yaşadı.

Eltrombopag, invaziv prosedürlere hazırlık olarak kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda trombositopeni tedavisi için endike değildir.

Eltrombopag klinik çalışmalarında ITP'de tromboembolik olaylar düşük ve normal trombosit sayılarında gözlenmiştir.

Kalıtımsal (örn., Factor V Leiden) veya edinilmiş risk faktörleri (örn., ATIII eksikliği, antifosfolipid sendromu), ileri yaş, uzun bir süre immobilize hastalar, 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 sayısı hedef seviyeleri aşarsa dozun azaltılması veya eltrombopag tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Herhangi bir etiyolojiye sahip TEE riski taşıyan hastalarda risk-fayda dengesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Eltrombopag, karaciğer yetmezliği olan (Child-Pugh skoru ≥ 5) ITP hastalarında, beklenen yarar, tanımlanan portal ven trombozu riskinden daha fazla olmadıkça kullanılmamalıdır. Tedavinin uygun olduğu düşünüldüğünde, karaciğer yetmezliği olan hastalara eltrombopag uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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. Bu hasta popülasyonunda TEO'lar beklenebilir.

Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama

Eltrombopag ile tedavi kesildikten sonra ITP hastalarında trombositopeni yeniden oluşması olasıdır. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben, hastaların çoğunda trombosit sayıları 2 hafta içinde başlangıç seviyelerine döner, bu da kanama riskini artırır ve bazı durumlarda kanamaya neden olabilir. Antikoagülanlar veya antitrombosit ajanların varlığında eltrombopag tedavisi kesilirse bu risk artar. Eltrombopag ile tedavi kesilirse, mevcut tedavi kılavuzlarına göre ITP tedavisinin yeniden başlatılması önerilir. Ek tıbbi tedavi, antikoagülan ve/veya anti-trombosit tedavisinin kesilmesini, antikoagülasyonun tersine çevrilmesini veya trombosit desteğini içerebilir. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben 4 hafta boyunca trombosit sayıları haftalık olarak izlenmelidir.

HCV klinik çalışmalarında, peginterferon, ribavirin ve eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben ciddi ve ölümcül vakalar dahil olmak üzere gastrointestinal kanama insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesini takiben, hastalar gastrointestinal kanamanın herhangi bir belirti veya semptomu açısından izlenmelidir.

Kemik iliği retikülin oluşumu ve kemik iliği fibrozu riski

Eltrombopag, kemik iliği içerisinde retikülin lifleri gelişimi veya progresyonu riskini artırabilir. Diğer trombopoietin reseptör (TPO-R) agonistlerinde olduğu gibi bu bulgunun anlamlılığı henüz gösterilmemiştir.

Eltrombopag tedavisine başlanmadan önce hücre morfolojik anomalilerin bazal düzeyinin gösterilmesi için periferik kan örneğinin yakından incelenmesi gereklidir. Stabil bir eltrombopag dozunun belirlenmesini takiben ayda bir kez diferansiyel beyaz kan hücresi (WBC) ile tam kan sayımı (CBC) yapılmalıdır. İmmatür veya displastik hücreler gözlenirse yeni veya kötüleşen morfolojik anomaliler (örn., gözyaşı şeklinde ve çekirdekli kırmızı kan hücreleri, immatür beyaz kan hücreleri) veya sitopeni(ler) için periferik kan örnekleri incelenmelidir. Hasta yeni veya kötüleşen morfolojik anormallikler veya sitopeni(ler) geliştirirse, eltrombopag tedavisi kesilmeli ve fibrozis için boyama dahil bir kemik iliği biyopsisi düşünülmelidir.

Mevcut miyelodisplastik sendromun (MDS) ilerlemesi

TPO-R agonistlerinin MDS gibi mevcut hematolojik malignitelerin ilerlemesini uyurabileceğine dair teorik bir endişe vardır. TPO-R agonistleri trombopoietik progenitör hücre ekspansiyonu, diferansiyasyonu ve trombosit üretimini sağlayan büyüme faktörleridir. TPO-R ağırlıklı olarak miyeloid soyunun hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir.

MDS'li hastalarda bir TPO-R agonisti ile yapılan klinik çalışmalarda, blast hücre sayılarında geçici artış vakaları gözlemlenmiş ve MDS hastalığının akut miyeloid lösemiye (AML) ilerlemesi vakaları rapor edilmiştir.

Yetişkinlerde ve yaşlı hastalarda ITP tanısı, trombositopeni ile başvuran diğer klinik varlıkların dışlanmasıyla doğrulanmalıdır, özellikle MDS tanısı dahil edilmemelidir. 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 iliği aspirasyonu ve biyopsi yapmak düşünülmelidir.

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 toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnterferon tedavisi alan HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag grubunun %8'inde ve plasebo grubunun %5'inde önceden var olan başlangıç katarakt(lar)ının veya olay kataraktının ilerlemesi bildirilmiştir. İnterferon, ribavirin ve eltrombopag (eltrombopag grubunun %2'si ve plasebo grubunun %2'si) alan HCV hastalarında çoğunlukla Derece 1 veya 2 olmak üzere retina kanamaları bildirilmiştir. Retina yüzeyinde (preretinal), retinanın altında (subretinal) veya retina dokusu içinde hemorajiler meydana gelmiştir. Hastaların rutin oftalmolojik takibi önerilir.

QT/QTc uzaması

Günde 150 mg eltrombopag verilen sağlıklı gönüllülerde yapılan bir QTc çalışması, kardiyak repolarizasyon üzerinde klinik olarak anlamlı bir etki göstermemiştir. ITP'li hastalarda ve HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda QTc aralığı uzaması bildirilmiştir. QTc uzama olaylarının klinik önemi bilinmemektedir.

Eltrombopaga yanıt kaybı

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

Pediyatrik popülasyon

ITP ile ilişkili yukarıdaki uyarılar ve önlemler pediyatrik popülasyon içinde geçerlidir.

Laboratuvar testleri ile etkileşim

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

Bu tıbbi ürün her bir tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eltrombopagın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

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

OATP1B1 ve BCRP substratları:

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

Sitokrom P450 substratları:

İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (10 μ M'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilenmemiş 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 (bkz. Bölüm 5.2).

HCV proteaz inhibitörleri:

Eltrombopag, telaprevir veya boceprevir ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli değildir. Tek doz 200 mg eltrombopag ile 8 saatte bir 750 mg telaprevirin birlikte uygulanması, plazma telaprevir maruziyetini değiştirmemiştir.

200 mg tek doz eltrombopag ile her 8 saatte bir 800 mg boceprevirin birlikte uygulanması plazma boceprevir $EAA_{(0-\tau)}$ 'yı değiştirmemiş, ancak C_{maks} 'ı %20 artırmış ve C_{min} 'i %32 azaltmıştır. C_{min} 'deki düşüşün klinik önemi belirlenmemiştir, HCV baskılanması için artan klinik ve laboratuvar izlemesi önerilir.

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 katyonları şelatlamaktadır. Tek doz eltrombopag 75 mg ile bir polivalan katyon içeren antiasitin (1524 mg alüminyum hidroksit 1425 mg magnezyum karbonat) birlikte uygulanımı 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 ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünler ile bu tür ilaçlardan eltrombopag en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

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 medikal yönetiminin sağlanması için 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.

HCV proteaz inhibitörleri:

Bir ilaç-ilaç farmakokinetik (PK) etkileşim çalışmasının sonuçları, her 8 saatte bir 800 mg boceprevir veya her 8 saatte bir 750 mg telaprevirin tek doz 200 mg eltrombopag ile tekrarlanan dozlarının birlikte uygulanmasının, plazma eltrombopag maruziyetini klinik olarak önemli ölçüde değiştirmediğini göstermiştir.

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:

ITP tedavisi için klinik çalışmada eltrombopag ile kombinasyon halinde kullanılmış tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazol, ve/veya azatioprini, 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 oral süspansiyon formülasyonu için eltrombopag tablet veya toz uygulandığında plazma eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ ve C_{maks} değerleri önemli ölçüde düşmüştür. Buna karşılık, yüksek kalsiyumlu yemek veya düşük kalsiyumlu gıda [< 50 mg kalsiyum] yemeden 2 saat önce veya yedikten 4 saat sonra eltrombopag uygulaması, plazma eltrombopag maruziyetini klinik olarak önemli ölçüde değiştirmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Süt ürünleri içeren standart bir yüksek kalorili, yüksek oranda yağ içeren kahvaltılık 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

REVOPAG'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri yoktur veya sınırlı miktardadır. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik risk bilinmemektedir.

REVOPAG'ın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Eltrombopagın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eltrombopagın muhtemelen süte geçtiğini göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3); bu nedenle emzirilen çocuk için bu risk göz ardı edilemez.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da REVOPAG tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REVOPAG tedavisinin kadın açısından faydası dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsandakine benzer maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Diğer yandan, insanlar için risk olasılık dışı bırakılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Eltrombopagın 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 eltrombopagın sersemlik ve dikkat eksikliği de içeren advers reaksiyon profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti:

Yetişkin ve pediyatrik hastalarda immün trombositopeni

Eltrombopagın güvenliği, tamamlanmış açık etiketli 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 yetişkin hastalarda (N= 763) 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.

Eltrombopagın daha önce tedavi edilmiş ITP'li pediyatrik hastalarda (1-17 yaş arası) güvenliliği iki çalışmada gösterilmiştir (N=171) (bkz. Bölüm 5.1). PETIT2 (TRA115450) 2 kısımlı, çift kör ve açık etiketli, randomize, plasebo kontrollü bir 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, aşamalı kohort, 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 pediyatrik 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.

HCV enfeksiyonlu yetişkin hastalarda trombositopeni

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715'i eltrombopag ile tedavi edilen) ve ENABLE 2 (TPL108390 n=805) eltrombopagın HCV enfeksiyonlu olup antiviral tedavi başlatmaya uygun olan trombositopenik hastalardaki etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmalardır. HCV çalışmalarında güvenlilik popülasyonu, ENABLE 1 (eltrombopag tedavisi n=450, plasebo tedavisi n=232) ve ENABLE 2 (eltrombopag tedavisi n=506, plasebo tedavisi n=252) Bölüm 2 sırasında çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize hastalardan oluşmaktadır. Hastalar alınan tedaviye göre analiz edilir (toplam güvenlilik çift-kör popülasyon, eltrombopag n=955 ve plasebo n=484). Tanımlanan en önemli ciddi advers reaksiyonlar hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylardır. Hastaların en az %10'unda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar arasında baş ağrısı, anemi, iştah azalması, öksürük, bulantı, ishal, hiperbilirubinemi, saç dökülmesi, kaşıntı, kas ağrısı, pireksi, yorgunluk, grip benzeri hastalık, asteni, titreme ve ödem yer almıştır.

Yetişkin hastalarda şiddetli aplastik anemi

Eltrombopagın şiddetli aplastik anemideki güvenliliği tek kollu, açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (N=43); bu çalışmada 11 hasta (%26) > 6 ay ve 7 hasta (%21) > 1 yıl süreyle tedavi edilmiştir. En önemli ciddi advers reaksiyonlar febril nütropeni ve sepsis/enfeksiyon olmuştur. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar şunları içermiştir: baş ağrısı, sersemlik, öksürük, orofarinks ağrısı, bulantı, ishal, abdominal ağrı, transaminazlarda artış, eklem ağrısı, uzuvlarda ağrı, yorgunluk ve pireksi.

Advers reaksiyonların listesi

Yetişkin ITP çalışmaları (n=763), pediyatrik ITP çalışmaları (n=171), HCV çalışmaları (n=1.520), SAA için çalışmalar (n=43) ve pazarlama sonrası raporlardaki advers reaksiyonlar MedDRA organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre aşağıda listelenmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık görülen reaksiyonlar ilk önce olacak şekilde sıklığa göre sıralanır. 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).

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, lökosit varlığı

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, anormal görme keskinliği testleri
Yaygın olmayan:	Lentiküler opasiteler, astigmatizm, kortikal katarakt, artan lakrimasyon, retinal hemoraji, retinal pigment epitelyopati, görme yetmezliği, blefarit ve kuru keratokonjonktivit

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, ağız kuruluğu, hassas dil, diş ağrısı*, kusma, karın ağrısı[×], ağızda hemoraji, flatulans

[×] Pediyatrik ITP'de çok yaygın

Yaygın olmayan: Glosodini, ağız ve boğazda kabarcıklar/yaralar, abdominal hassasiyet/şişkinlik, konstipasyon, feçeste renk değişikliği, feçeste kan, rektal kanama, 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

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Sırt ağrısı

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

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın: Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Pireksi*, göğüs ağrısı, asteni

*Pediatrik ITP'de çok yaygın

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

Araştırmalar

Yaygın: Artan kan alkale fosfataz

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

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Güneş yanığı

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

**Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz artışı, daha düşük bir sıklıkta olmasına rağmen aynı anda meydana gelebilir.

***Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği tercih edilen terimlerle gruplandırılmış terim

HCV çalışma popülasyonu: (anti-viral interferon ve ribavirin tedavisi ile birlikte)

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, nazofarenjit, grip (influenza), oral herpes

Yaygın olmayan: Gastroenterit, farenjit

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

Yaygın: Kötü huylu hepatik neoplazm

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Anemi

Yaygın: Lenfopeni,

Yaygın olmayan: Hemolitik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Azalan iştah
Yaygın: Hiperglisemi, anormal kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu
Yaygın olmayan: Konfüzyon durumu, ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, dikkat bozukluğu, disguzi, hepatik ensefalopati, uyuşukluk, hafıza bozukluğu, parestezi

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, retina eksüdalari, göz kuruluğu, oküler sarılık, retinal hemoraji

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Palpitasyonlar

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne, orofarenks ağrısı, efor dispnesi, prodüktif öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, diyare
Yaygın: Kusma, asit, karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu, kabızlık, karın şişliği, diş ağrısı, stomatit, gastroözofagal reflü hastalığı, hemoroid, karın rahatsızlığı, özofarinks varisleri
Yaygın olmayan: Kanamalı özofarinks varisleri, gastrit, aftöz stomatit

Hepato-biliyer hastalıklar

Yaygın: Hiperbilirubinemi, sarılık, ilaca bağlı karaciğer hasarı
Yaygın olmayan: Portal ven trombozu, hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kaşıntı
Yaygın: Döküntü, cilt kuruluğu, egzama, kaşıntılı döküntü, eritem, hiperhidroz, generalize kaşıntı, alopesi
Yaygın olmayan: Cilt lezyonu, ciltte renk değişikliği, ciltte hiperpigmentasyon, gece terlemeleri

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji

Yaygın: Artralji, kas spazmları, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kas-iskelet ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği ile trombotik mikroanjiyopati,** dizüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi, yorgunluk, grip benzeri hastalık, asteni, titreme

Yaygın: Sinirlilik, ağrı, halsizlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ödem, periferik ödem

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde kızarıklık, göğüste rahatsızlık

Araştırmalar

Yaygın: Kan bilirubininde artış, azalan ağırlık, azalan akyuvar, hemoglobinde azalma, nötrofil sayısında azalma, INR artışı, uzayan APTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı), kan şekerinde artış, kan albümininde azalış

Yaygın olmayan: Elektrokardiyogram QT uzaması

** Tercih edilen terimler oligüri, böbrek yetmezliği ve böbrek yetmezliği 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-bilier hastalıklar

Çok yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın: Kan bilirubin artışı (hiperbilirubinemi), sarılık

Bilinmeyen: İlaçla indüklenen karaciğer hasarı*

*İlaçla indüklenen karaciğer hasarı ITP'li hastalarda bildirilmiştir.

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

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile 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, güvenlik 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 ≥ 200.000 /mikrolitre olanlar hariç, TEO yaşamış hastalarda spesifik bir risk faktörü tespit edilmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastadan 38'i (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastadan 6'sı (%1) TEO yaşadı. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en sık görülen TEO (tromboembolik olaylar) idi (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2'ye karşılık plasebo için < %1) (bkz. Bölüm 4.4). Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) veya MELD ≥ 10 olan hastalarda, albümin düzeyleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEO riski vardı; 60 yaş ve üzerindeki, genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO (tromboembolik olaylar) riskine sahipti.

Karaciğer dekompanasyonu (interferon ile kullanım)

Sirozu olan kronik HCV hastaları, alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanasyon riski altında olabilir. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanasyon (asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) eltrombopag kolunda (%11) plasebo koluna (%6) göre daha sık bildirilmiştir. Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) veya başlangıçta MELD skoru ≥ 10 olan hastalarda, karaciğer dekompanasyonu riski 3 kat daha fazlaydı ve karaciğer hastalığı daha az ilerlemiş olanlara kıyasla ölümcül advers olay riskinde artış vardır. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak risklerle karşılaştırıldığında beklenen faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar, hepatik dekompanasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

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 ≥ 3 x ULN eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %4,7 ve %0'ında bildirilmiştir.

HCV'li hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, ALT veya AST ≥ 3 x ULN, sırasıyla eltrombopag ve plasebo gruplarının %34'ünde ve %38'inde bildirilmiştir. Peginterferon / ribavirin tedavisi ile kombinasyon halinde eltrombopag alan hastaların çoğu, indirekt hiperbilirubinemi yaşayacaktır. Genel olarak, toplam bilirubin $\geq 1,5$ x ULN, sırasıyla eltrombopag ve plasebo gruplarının %76'sında ve %50'sinde rapor edilmiştir.

Tek kollu faz II monoterapi tedaviye cevap vermeyen SAA çalışmasında, hastaların %5'inde eş zamanlı ALT veya AST > 3 x ULN, toplam (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 değerlerine geçici düşüşler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Artan kemik iliği retikülin düzeyi

Program boyunca deneklerin hiçbirinde 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, sitogenetik anormalliklerin insidansı erişkin hastaların %17,1'i şeklinde olmuştur [7/41 (4'ünde kromozom 7'de değişiklikler tespit edilmiştir)]. Sitogenetik bir anormallığe 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 başlatılmadır (bkz. Bölüm 4.2).

ITP klinik çalışmalarında bir deneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir doz aşımı 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 sayıları 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: Antiemorajikler, 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 farklılaşmasını indüklemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

İmmün (primer) trombositopeni (ITP) çalışmaları

Eltrombopag güvenliliği ve etkililiği daha önce tedavi uygulanan ITP'li yetişkin 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. Devam etmekte olan açık etiketli, kontrollü olmayan çalışma TAPER (CETB115J2411), ilk kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya relaps gösteren yetişkin ITP hastalarında tedavinin kesilmesinden sonra eltrombopag'ın sürekli remisyon sağlama yeteneğini değerlendirmektedir. Bu çalışmada tanıdan itibaren geçen süreye bakılmaksızın 105 ITP hastasına eltrombopag 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 kullanımını 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 vardı ve %36'sı önceden 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 ortalama 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 $\geq 50.000-400.000$ /mikrolitre 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/mikrolitre), n (%)	51 (38)	4 (7)
P-değeri ^a	< 0,001	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-değeri ^a	0,012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 2-4) gelişen hastalar, n (%)	44 (33)	32 (53)
P-değeri ^a	0,002	

Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%)	24 (18)	25 (40)
P-değeri ^a	0,001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçta tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
P-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 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 sayısında başlangıçtaki < 30.000/mikrolitre değerinden 43. günde \geq 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		
Etkinlik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar \geq 50.000/mikrolitre olan hastalar (başlangıçtaki < 30.000/mikrolitre sayımına kıyasla), n (%)	43 (59)	6 (16)
P 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)
P 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 ($\leq 15.000/\mu\text{L}$, $> 15.000/\mu\text{L}$) bağımsız olarak benzer olmuştur.

RAISE ve TRA100773B çalışmalarında başlangıç trombosit sayısı $\leq 15.000/\mu\text{L}$ olan ITP hastalarının bulunduğu alt grupta ortalama trombosit sayıları hedef düzeye erişmemiştir ($> 50.000/\mu\text{L}$) ancak her iki çalışmada eltrombopag verilen hastaların %43’ünde 6 haftalık tedaviden sonra yanıt alınmıştır. Buna ek olarak RAISE çalışmasında başlangıçta trombosit sayısı $\leq 15.000/\mu\text{L}$ 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.

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 ITP hastasına 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 $19.000/\mu\text{L}$ olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 7. yıllarındaki medyan başlangıç trombosit sayıları ise sırasıyla $85.000/\mu\text{L}$, $85.000/\mu\text{L}$, $105.000/\mu\text{L}$, $64.000/\mu\text{L}$, $75.000/\mu\text{L}$, $119.000/\mu\text{L}$ ve $76.000/\mu\text{L}$ bulunmuştur.

TAPER (CETB115J2411): Bu açık etiketli faz II çalışması, tanıdan bu yana geçen zamandan bağımsız olarak ilk kortikosteroid yetmezliğinden sonra eltrombopag ile tedavi edilen ITP hastalarını içerir. Çalışma, Doğu-/Güneydoğu-Asyalı kökenli hastalar için günde bir kez 50 mg veya günde bir kez 25 mg eltrombopag ile tedaviye başlayan 105 hastayı kaydetmiştir. Eltrombopag dozu, trombosit sayısının $\geq 100.000/\mu\text{L}$ olması hedefiyle, bireysel trombosit sayılarına göre tedavi süresi boyunca ayarlanmıştır.

En az 6 ay takibi olan hastaları (n=82) veya 6. aydan önce çalışmayı bırakan hastaları içeren bir özel durum analizi yapılmıştır. Hastaların yüzde kırk altısının (n=38) ITP süresi < 3 ay, %22 (n=18) 3 ila < 6 ay, %20 (n=16) 6 ila ≤ 12 ay ve %12 (n=10) > 12 ay bulunmuştur.

9. haftaya kadar en az bir kez $\geq 50.000/\mu\text{L}$ trombosit sayısı olarak tanımlanan trombosit sayısı yanıtı, yeni tanı konan hastaların %82’sinde (%95 CI:%66 ila %92), (ITP süresi < 3 ay), %94’ünde (%95 CI: %73 ila %100 ve %94 (%95 CI:%70 ila %100) kalıcı ITP hastalarında (ITP süresi sırasıyla 3 ila < 6 ay ve 6 ila < 12 ay) olmuştur.

Yeni tanı konmuş ve ısrarcı ITP hastalarında 9. haftaya kadar en az bir kez $\geq 100.000/\mu\text{L}$ trombosit sayısı olarak tanımlanan tam yanıt oranı %69 ila %78 arasında değişmiştir. Çalışmanın ilk 6 ayı boyunca 8 ardışık değerlendirmeden en az 6’sında trombosit sayısı

$\geq 50.000/\mu\text{L}$ olarak tanımlanan kalıcı trombosit sayısı yanıtının oranı, yeni tanı konmuş ve inatçı ITP hastalarında %69 ila %83 arasında değişmiştir.

DSÖ Kanama Ölçeği ile değerlendirildiğinde, yeni teşhis edilmiş ve 4. haftada kanaması olmayan inatçı ITP hastalarının oranı, başlangıçtaki %40 ila %61'e kıyasla %85 ila %94 arasında değişmiştir.

Eltrombopagın güvenliliği, tüm ITP kategorilerinde tutarlıdır ve bilinen güvenlik profiliyle uyumlu 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 (kurtarıcı tedavi olmadan) $\geq 50.000/\text{mikrolitre}$ trombosit sayısına ulaşan, plasebo karşısında eltrombopag ile tedavi edilen hasta oranı olarak tanımlı kalıcı yanıt olmuştur. Hastalar 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 $< 30.000/\text{mikrolitre}$ olmuştur. 92 hastanın bulunduğu 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 [%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.

Kronik hepatit C ile ilişkili trombositopeni çalışmaları

HCV enfeksiyonu olan hastalarda trombositopeni tedavisi için eltrombopagin etkililiği ve güvenliği iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. ENABLE 1, antiviral tedavi için peginterferon alfa-2a artı ribavirin kullanırken ENABLE 2, peginterferon alfa-2b artı ribavirin kullandı. Hastalara doğrudan etkili antiviral ajanlar verilmedi. Her iki çalışmada da trombosit sayısı $< 75.000/\mu\text{L}$ olan hastalar kaydedilmiş ve trombosit sayısı ($< 50.000/\mu\text{L}$ ve $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ila $< 75.000/\mu\text{L}$), HCV RNA taraması (< 800.000 IU/mL ve ≥ 800.000 IU/mL) ve HCV genotipine göre (genotip 2/3 ve genotip 1/4/6) sınıflandırılmıştır.

Temel hastalık özellikleri her iki çalışmada da benzerdi ve kompanse sirotik HCV hasta popülasyonu ile benzerdi. Hastaların çoğunluğu HCV genotip 1 (%64) idi ve köprüleşen fibrozu/sirozu vardı. Hastaların yüzde otuz biri, başta pegile interferon artı ribavirin olmak üzere önceki HCV tedavileri ile tedavi edilmişti. Her iki tedavi grubunda medyan başlangıç trombosit sayısı $59.500/\mu\text{L}$ idi: Çalışmaya alınan hastaların %0,8, %28 ve %72'sinde trombosit sayıları sırasıyla $< 20.000/\mu\text{L}$, $< 50.000/\mu\text{L}$ ve $\geq 50.000/\mu\text{L}$ idi.

Çalışmalar, antiviral öncesi tedavi aşaması ve antiviral tedavi aşaması olmak üzere iki aşamadan oluşuyordu. Antiviral tedavi öncesi aşamada, hastalara trombosit sayısını ENABLE 1 için $\geq 90.000/\mu\text{L}$ ve ENABLE 2 için $\geq 100.000/\mu\text{L}$ 'ye çıkarmak için açık etiketli eltrombopag verildi. Hedef trombosit sayısına ulaşmak için medyan süre $\geq 90.000/\mu\text{L}$ (ENABLE 1) veya $\geq 100.000/\mu\text{L}$ (ENABLE 2) 2 haftadır.

Her iki çalışma için de birincil etkinlik son noktası, planlanan tedavi süresinin tamamlanmasından 24 hafta sonra saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hastaların yüzdesi olarak tanımlanan sürekli virolojik yanıt (SVR) olmuştur.

Her iki HCV çalışmasında, plasebo ile tedavi edilenlere (n=65, %13) kıyasla eltrombopag ile tedavi edilen hastaların (n=201, %21) önemli ölçüde daha büyük bir kısmı SVR elde etmiştir (bkz. Tablo 6). SVR'ye ulaşan hastaların oranındaki iyileşme, randomizasyon katmanındaki (başlangıç trombosit sayısı (< 50.000 'e karşı > 50.000), viral yük (< 800.000 IU/mL'ye karşı ≥ 800.000 IU/mL) ve genotipteki tüm alt gruplarda tutarlı görülmüştür. (2/3'e karşı 1/4/6).

Tablo 6: ENABLE 1 ve ENABLE 2'deki HCV'li hastaların virolojik cevabı

	Toplanmış veri		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Antiviral tedaviye başlayan ve hedef trombosit sayısına ulaşan hastalar ^c	1.439/1.520 (%95)		680/715(%95)		759/805 (%94)	
	Eltrombopag	Plasebo	Eltrombopag	Plasebo	Eltrombopag	Plasebo
Antiviral tedavi fazına giren hastaların toplam sayısı	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	Virolojik cevaba ulaşan hastaların yüzdesi					
SVR Toplamı^d	21	13	23	14	19	13
<i>HCV, RNA genotipi</i>						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Albümin seviyeleri^f</i>						

$\leq 35\text{g/L}$	11	8	
$> 35\text{g/L}$	25	16	
<i>MELD skoru^f</i>			
≥ 10	18	10	
< 10	23	17	

a Peginterferon alfa-2a (1/4/6 genotipleri için 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 µg; genotip 2/3 için 24 hafta) artı ribavirin (ağızdan 2 bölünmüş dozda günde 800 ila 1200 mg) ile kombinasyon halinde verilen eltrombopag

b Peginterferon alfa-2b (genotip 1/4/6 için 48 hafta boyunca haftada bir kez 1,5 µg/kg; genotip 2/3 için 24 hafta) artı ribavirin (2 bölünmüş dozda oral yoldan 800 ila 1400 mg) ile kombinasyon halinde verilen eltrombopag

c Hedef trombosit sayısı ENABLE 1 için $\geq 90.000/\mu\text{L}$ ve ENABLE 2 için $\geq 100.000/\mu\text{L}$ idi. ENABLE 1 için 682 hasta antiviral tedavi fazına randomize edildi; ancak 2 hasta daha sonra antiviral tedavi almadan önce onayını geri çekti

d plaseboya karşı eltrombopag için p değeri $< 0,05$

e ENABLE 1 ve ENABLE 2'ye katılan hastaların %64'ü genotip 1 idi

f post-hoc analizler

Çalışmaların diğer ikincil bulguları arasında şunlar vardı: Plaseboya kıyasla eltrombopag ile tedavi edilen önemli ölçüde daha az hasta antiviral tedaviyi erken bıraktı (%45'e karşı %60, $p = < 0,0001$). Eltrombopag kullanan hastaların daha büyük bir kısmında, plaseboya kıyasla herhangi bir antiviral doz azaltımı gerekmedi (%45'e karşı %27). Eltrombopag tedavisi, peginterferon dozunun azaltılmasını geciktirdi ve azalttı.

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 7).

Tablo 7: 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 (11,0, 14,5)

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

TPL103922/ENABLE 1 ve TPL108390/ENABLE 2 faz III çalışmalarına kayıtlı HCV'li 590 hastada toplanan plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri, bir popülasyon PK analizinde faz II çalışma TPL102357'ye kayıtlı HCV'li hastalardan ve sağlıklı yetişkin deneklerden alınan verilerle birleştirildi. Faz III çalışmalarına kayıtlı HCV'li hastalar için plazma eltrombopag C_{max} ve $EAA_{0-\tau}$ tahminleri, Tablo 8'de çalışılan her doz için sunulmuştur.

Tablo 8: Kronik HCV'li hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri

Eltrombopag Dozu (günde bir)	N	$EAA_{0-\tau}$ ($\mu.h/mL$)	C_{max} ($\mu.h/mL$)
25 mg	330	118 (109;128)	6,40 (5,97; 6,86)
50 mg	119	166 (143; 192)	9,08 (7,96; 10,35)
75 mg	45	301 (250; 363)	16,71 (14,26; 19,58)
100 mg	96	354 (304; 411)	19,19 (16,81; 21,91)

Veriler geometrik ortalama (%95 GA) olarak sunulur.

$EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{max} , her hasta için verilerdeki en yüksek dozda popülasyon PK post-hoc tahminlerine dayanır.

Emilim:

Eltrombopag, oral uygulamadan 2 ila 6 saat sonra oluşan bir pik konsantrasyonla emilir. Eltrombopagın antasitler ve süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi çok değerlikli katyonlar içeren diğer ürünlerle birlikte uygulanması, eltrombopag maruziyetini önemli ölçüde azaltır (bkz. Bölüm 4.2). Yetişkinlerde yapılan göreceli bir biyoyararlanım çalışmasında, oral süspanسیون için eltrombopag tozu, film kaplı tablet formülasyonundan %22 daha yüksek plazma $EAA_{(0-\infty)}$ sağladı.

Dağılım:

Eltrombopag insanlarda plazma proteinlerine, esas olarak albümine, 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 $EAA_{0-\infty}$ 'nin yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. *In vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'in eltrombopagın oksidatif metabolizmasından sorumlu

olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu olan 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. Değışmemiş ana bileşik (eltrombopag) idrarda saptanmamıştır. Feçes yoluyla atılan değışmemiş eltrombopag dozun yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Eltrombopagın 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 mikrozoamları 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.

Eltrombopag dozunun yaklaşık %21'i oksidatif metabolizmaya maruz kalabilir. İnsan karaciğer mikrozoamları 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).

İn 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 katyonlar ile şelat oluşturmaktadır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

İn vitro çalışmalar, eltrombopagın 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 eltrombopagın 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 biyoyararlanımı en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin hastalara 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). Eltrombopagın 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 hastalara 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 24 belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir.

Tekrarlanan uygulamayı takiben karaciğer yetmezliğinin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 28 sağlıklı yetişkin ve karaciğer yetmezliği olan 714 hastada (673 HCV'li hasta ve başka bir etiyojiye sahip kronik karaciğer hastalığı olan 41 hasta) bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirildi. 714 hastanın 642'sinde hafif karaciğer yetmezliği, 67'sinde orta derecede karaciğer yetmezliği ve 2'sinde şiddetli karaciğer yetmezliği vardı. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma eltrombopag EAA_(0-τ) değerleri yaklaşık %111 (%95 GA: %45 ila %283) ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma eltrombopag EAA_(0-τ) değerleri yaklaşık olarak %183 (%95 GA: %90 ila %459) daha yüksekti.

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).

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 ITP hastalarında temelde beyaz ırktan olan Doğu-Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag EAA_(0-τ) değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %49 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

Doğu/Güneydoğu-Asya etnik kökeninin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, HCV'li 635 hastada (145 Doğu Asyalı ve 69 Güneydoğu Asyalı) bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen tahminlere dayalı olarak, Doğu/Güneydoğu-Asyalı hastalar, ağırlıklı olarak Beyaz ırktan olan diğer ırklardan hastalara kıyasla yaklaşık %55 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerlerine sahiptir (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.

Cinsiyetin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, HCV'li 635 hastada (260 kadın) popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Model tahminine göre, HCV'li kadın hastalar, erkek hastalara oranla yaklaşık %41 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerine sahiptir.

Yaş:

Yaşın eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, yaşları 19 ile 74 arasında değişen 28 sağlıklı gönüllü, HCV'li 673 hasta ve başka etiyojiye sahip kronik karaciğer hastalığı olan 41 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirildi. Yaşı 75 ve üzeri olan hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin herhangi bir farmakokinetik veri bulunmamaktadır.

Model tahminine göre, yaşlı (≥ 65 yaş) hastalarda, genç hastalara kıyasla yaklaşık %41 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ vardı (bkz. Bölüm 4.2).

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 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 $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.

Eltrombopagın ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 9'da gösterilmektedir.

Tablo 9: ITP'li pediyatrik hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri (günde bir kez 50 mg doz rejimi)

Yaş	C_{maks} ($\mu\text{m}/\text{mL}$)	$EAA_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{m}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)
12 ila 17 yaş (n=62)	6,80 (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 karsinojenisite çalışmaları dahil insanlarda eltrombopag farmakolojisi ile ilişkili potansiyel yan 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 dozunda 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 pediyatrik ITP hastalarındaki maksimum insan klinik maruziyetinin 9 katı maruziyette oküler opasiteler gözlenmiştir. Diğer yandan, EAA bazında pediyatrik ITP hastalarındaki beşeri klinik maruziyetin 5 katı düzeyindeki tolere edilen dozlarda yavru sıçanlarda kataraktlar gözlenmemiştir. Katarakt yetişkin köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (75 mg/gün dozunda yetişkin veya pediatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katı ve EAA'ya göre 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetine eşdeğer).

Renal tübül toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübül toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. En düşük dozdaki maruziyet, yetişkin veya pediyatrik ITP hastalarında 75 mg/gün dozdaki EAA'ya dayalı insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katı ve EAA'ya dayalı olarak HCV hastalarında 100 mg/gün dozunda insan klinik maruziyetinin 0,6 katıydı. Yetişkin ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 ve 2 katı, pediyatrik ITP

hastalarında 75 mg/gün ve 2 insan klinik maruziyetinin 3 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta sonra veya köpeklerde 52 hafta sonra renal etkiler gözlenmemiştir. EAA bazında 100 mg/gün HCV hastalarında insan klinik maruziyetine eşdeğerdir.

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 100 mg/gün dozunda HCV'li hastaların insan klinik maruziyetinin 2 veya eş katlarında, 75 mg/gün dozunda yetişkin 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 uygulamasından sonra herhangi bir hepatik etki gözlenmemiştir.

Sıçan ve köpeklerde kötü tolere edilen dozlarda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediatrik ITP hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin > 10 veya 7 katı ve 100 mg/gün dozundaki HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin > 4 katı), kısa süreli çalışmalarda retikülosit sayısında azalma ve rejeneratif kemik iliği eritroid hiperplazisi (sadece sıçanlarda) gözlenmiştir. EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insanlarda klinik maruziyetin 2 ila 4 katı, 100 mg/gün dozundaki HCV'li hastaların insan klinik maruziyetin ise ≤ 2 katı olan maksimum tolere edilen dozlarda, sıçanlarda 28 hafta, köpeklerde 52 hafta ve farelerde ya da 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 hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 6 veya 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı) 28 haftalık bir toksisite çalışmasında endosteal hiperostoz gözlenmiştir. EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin ya da pediatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 2 katı, 100 mg/gün dozunda HCV'li hastaların insan klinik maruziyetin 2 katı ve 4 katı yaşam boyu (2 yıl) maruziyette fare veya sıçanlarda kemik değişikliği mevcut değildir.

Karsinogenesis ve mutajenesis

Eltrombopag, farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar (EAA'ya göre, 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetin 2 katı) karsinogenik değildir. Eltrombopag bir bakteri mutasyon testi veya 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 ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetin 7 katı). *In vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında < 3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopagin insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Üreme toksisitesi

Eltrombopag, sıçanlarda 20 mg/kg/güne (EAA bazında 75 mg/kg gün dozunda erişkin ve adolesan [12-17 yaş] ITP hastalarındaki ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalardaki insan klinik maruziyetinin 2 katı) kadarki dozlarda dişi fertilitelerini, erken dönemde embriyo gelişimini ve embriyofetal gelişimi etkilememiştir. Ayrıca test edilen en yüksek doz olan 150 mg/kg/gün'e kadar olan dozlarda tavşanlarda embriyofetal gelişim üzerinde bir etki mevcut değildir (EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda ITP'li hastalarda ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 0,3 ila 0,5 katı).

Bununla birlikte, sıçanlarda maternal toksik 60 mg/kg/gün dozlarında (EAA'ya göre 75 mg/kg gün dozunda ITP'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı), eltrombopag tedavisi dişi fertilitelerde çalışmada, embriyoletalite (artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı), düşük fetal vücut ağırlığı ve gravid uterin ağırlığı, embriyofetal gelişim çalışmada daha düşük servikal kosta insidansı ve düşük fetal vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Eltrombopag, beklenen faydalar fetüsün maruz kalacağı potansiyel riskten daha fazla değilse gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek dozu olan 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 75 mg/kg gün dozunda ITP'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 2 katı) erkeklerde fertiliteleri etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmada 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, norödavranış 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/kg gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 7 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 5 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre 75 mg/kg gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı) kanıtına rastlanmamıştır. Ayrıca 36 denekte yapılan bir klinik farmakoloji çalışmada eltrombopag 75 mg dozunun uygulanmasından sonra fotosensitivitenin arttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bu ölçüm geciken fototoksik endekle 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, pediyatrik hastalarda eltrombopag ile ilişkili katarakt riski göz ardı edilememektedir. Yavru sıçanlarda, erişkin ITP hastaları karşısında pediyatrik 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 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