KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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

GELTRO 50 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablet 50 mg eltrombopag'a eşdeğer 63,8 mg eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat 31,20 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Turuncu renkli, yuvarlak, bombeli film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

GELTRO, diğer tedavilere dirençli (örneğin kortikosteroid, immünoglobulinler) immün trombositopenik purpura (ITP) olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

GELTRO, tanıdan itibaren 6 ay veya daha uzun süren ve diğer tedavilere (örneğin kortikosteroidler, immünoglobulinler) dirençli olan immün trombositopenik purpura (ITP) olan 1 yaş ve üstü pediatrik hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

GELTRO, kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan ve trombositopeni gelişen yetişkin hastalarda, sadece interferon bazlı tedavinin başlatılmasına ve sürdürülmesine olanak sağlamak için endikedir(bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eltrombopag tedavisi hematolojik hastalıkların tedavisinde veya kronik hepatit C ve komplikasyonlarının yönetiminde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve bu kişinin gözetiminde uygulanmalıdır.

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

<u>İmmün (idiyopatik) trombositopeni</u>

≥50.000/mikrolitre'lik bir trombosit sayımına ulaşmak ve bunu sürdürmek için en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları trombosit sayım yanıtını temel almaktadır. Trombosit sayılarını normal düzeye getirmek için eltrombopag kullanmayınız. Klinik çalışmalarda trombosit sayıları genel olarak eltrombopag başlatıldıktan sonraki 1 ila 2 hafta içinde yükselmekte ve ilacın bırakılmasından sonra 1 ila 2 hafta içinde düşmektedir.

6 ve 17 yaş arası pediyatrik ve erişkin popülasyon
Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu günde bir kez alınan 50 mg'dır. Doğu/Güneydoğu Asya kökenli hastalar için eltrombopag dozu düşürülerek tedaviye günde bir kez 25 mg dozu ile başlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

1-5 yaş arası pediyatrik popülasyon
Eltrombopagın önerilen başlangıç dozu günde bir kez 25 mg'dır.

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

Klinik hematoloji ve karaciğer testleri eltrombopag tedavisi boyunca düzenli şekilde izlenmeli ve eltrombopag dozu Tablo 1'de belirtildiği gibi trombosit 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	Kanamanın önlenmesi veya azaltılması için gerekli trombosit sayısının sağlanması için en düşük dozda eltrombopag ve/veya eşzamanlı ITP tedavisi uygulanmalıdır.
>150.000/mikrolitre ila ≤250.000/mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi için 2 hafta bekleyiniz.**
>250.000/ mikrolitre	Eltrombopag tedavisini kesiniz; trombosit izlem sıklığını haftada iki kereye çıkarınız. Trombosit sayımı ≤100.000/mikrolitre düzeyinde olduğunda tedaviyi günlük dozu 25 mg azaltarak yeniden başlatınız.

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

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

Dozda başka bir ayarlama yapılmadan önce, hastanın trombosit düzeyinde önceki

doz ayarlamasının etkisinin görülmesi için en az iki hafta bekleyiniz.

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

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

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

Kronik hepatit C (HCV) ile ilişkili trombositopeni
Eltrombopag antivirallerle birlikte verildiğinde, ilgili güvenlilik bilgileri veya kontrendikasyonların kapsamlı ayrıntıları için birlikte uygulanan ilgili tıbbi ürünlerin tam kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır.

Klinik çalışmalarda, trombosit sayıları genellikle eltrombopaga başlandıktan sonraki 1 hafta içinde artmaya başlamıştır. Eltrombopag ile tedavinin amacı, klinik uygulama önerilerine uygun olarak, antiviral tedaviye başlamak için gereken minimum trombosit sayısı seviyesine ulaşmak olmalıdır. Antiviral tedavi sırasında tedavinin amacı trombosit sayısını kanama komplikasyonları riskini önleyecek bir seviyede, normalde 50.000-75.000/mikrolitre civarında tutmak olmalıdır. Trombosit sayısının >75.000/mikrolitre olmasından kaçınılmalıdır. Hedeflere ulaşmak için gereken en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları trombosit sayısı yanıtına göre yapılır.

Başlangıç doz rejimi
Eltrombopag tedavisinde günde bir kez 25 mg dozunda başlanır. Doğu/Güneydoğu Asya kökenli HCV'li hastalar veya hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

İzleme ve doz ayarlaması
Eltrombopag dozu, antiviral tedaviye başlamak için gereken hedef trombosit sayısına ulaşmak için her 2 haftada bir 25 mg'lık artışlarla ayarlanmalıdır. Antiviral tedaviye başlamadan önce trombosit sayısı her hafta izlenmelidir. Antiviral tedaviye başlandığında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle ani eltrombopag doz ayarlamalarından kaçınılmalıdır (bkz. Tablo 2).

Antiviral tedavi sırasında, hastaları kanama riski altına sokabilecek azalan trombosit sayısı nedeniyle peginterferon dozunun azaltılmasını önlemek için eltrombopag dozu gerektiği şekilde ayarlanmalıdır (bkz. Tablo 2). Antiviral tedavi sırasında trombosit sayısı, normalde 50.000- 75.000/mikrolitre civarında olan stabil bir trombosit sayısına ulaşılana kadar haftalık olarak izlenmelidir. Bundan sonra aylık olarak trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil olmak üzere tam kan sayımı yapılmalıdır. Trombosit sayısı gerekli hedefi aşarsa günlük dozun 25 mg 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'li hastalarda antiviral tedavi sırasına eltrombopag doz ayarlamaları

Trombosit sayımı	Dozun ayarlaması 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 eltrombopag dozu kullanılır.
>100.000/ mikrolitre ila ≤150.000/ mikrolitre	Günlük doz 25 mg basamaklarla azaltılmalıdır. Bu değişiklik ve sonraki herhangi bir doz ayarlamasının etkisinin değerlendirilmesi 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, doz uygulamanın iki günde bir 25 mg olarak yeniden başlatılması düşünülmelidir.

♦ Antiviral tedaviye başlandığında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle ani eltrombopag doz azaltımlarından kaçınılmalıdır.

Tedavinin Kesilmesi

100 mg'da 2 haftalık eltrombopag tedavisinden sonra antiviral tedaviyi başlatmak için gerekli trombosit seviyesine ulaşılamazsa eltrombopag kesilmelidir.

Aksi gerekçelendirilmedikçe antiviral tedavi kesildiğinde eltrombopag tedavisi de sonlandırılmalıdır. Aşırı trombosit sayısı yanıtları veya önemli karaciğer testi anomalileri de tedavinin kesilmesini gerektirir.

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında eltrombopag kullanımı gerekliyse 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 hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. Karaciğer yetmezliği olan kronik HCV hastaları eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlamalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak ya da antiviral tedavi gören HCV'li hastalarda olmak üzere eltrombopag ile tedavi edilen ileri evre kronik karaciğer hastalığı olan trombositopenik hastalarda hepatik dekompansasyon ve tromboembolik olaylar (TEO) dahil olmak üzere advers reaksiyonlar açısından riskin arttığı belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:
GELTRO sınırlı etkililik ve güvenlilik verisi nedeniyle ITP'de 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için önerilmemektedir. Kronik HCV ile ilişkili trombositopeni hastası çocuk ve adölesanlarda (<18 yaş) eltrombopagın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

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

75 yaşın üzerindeki HCV'li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar
GELTRO, eltrombopag veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Düşük albümin düzeylerine (≤35 g/L) sahip ya da başlangıçta son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru ≥10 olan ileri evre kronik karaciğer hastalığı bulunan trombositopenik HCV'li hastalarda, interferon bazlı tedaviyle kombinasyon halinde eltrombopag ile tedavi edildiğinde, potansiyel olarak ölümcül hepatik dekompansasyon ve tromboembolik olaylar dahil olmak üzere advers reaksiyonlar açısından riskin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤35 g/L olanlarda) plaseboya kıyasla sürekli virolojik yanıta (SVY) ulaşma oranı açısından tedavi faydaları grup geneline göre az miktarda olmuştur. Bu hastalarda eltrombopag ile tedavi sadece ileri evre HCV yönetiminde deneyimli hekimler tarafından ve sadece trombositopeni veya antiviral tedavinin kesilmesi 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 güvenlilik ve etkililik belirlenmemiştir.

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

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir. Eltrombopag; UGT1A1 ve OATP1B1'i inhibe eder, bu da dolaylı hiperbilirubinemiye yol açabilir. Eğer bilirubin seviyeleri yükseldiyse fraksiyonasyona bakılmalıdır. Anormal serum karaciğer testleri, 3 ila 5 gün içinde tekrar test edilerek değerlendirilmelidir. Anormallikler doğrulanırsa anormal serum karaciğer testleri düzelinceye, stabil hale gelene veya bazal değerlere dönene kadar izlenmelidir. ALT düzeyleri yükselirse (karaciğer fonksiyonu normal hastalarda normalin üst sınırının [x ULN] ≥3 katına çıkarsa veya tedavi öncesinde transaminazlarında yükselmeler olan hastalarda başlangıç değerinin ≥3 katı ya da >5 x ULN [hangisi daha düşükse]) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:
- progresif nitelikteyse veya,
- ≥4 hafta sürerse veya,
- direkt bilirubin düzeyinde artış eşlik ederse veya,
- karaciğer hasarına ilişkin klinik semptomlar veya hepatik dekompensasyona ilişkin kanıtlar mevcutsa.

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

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

Karaciğer sirozu olan kronik HCV'li hastalar alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompansasyon riski altında olabilirler. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan iki kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompansasyon (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) eltrombopag kolunda (%11) plasebo koluna (%6) göre daha sık meydana gelmiştir. Düşük albümin düzeylerine (≤35 g/L) sahip veya başlangıçta MELD skoru ≥10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompansasyon riski ve ölümcül advers olay riskinin arttığı belirlenmiştir. Ayrıca, plasebo ile karşılaştırıldığında SVY'ye ulaşma oranı açısından tedavi faydaları bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤35 g/L olanlar için) grup geneline kıyasla az miktarda olmuştur. Eltrombopag bu hastalara ancak beklenen faydalar risklere kıyasla dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar hepatik dekompansasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Kesme kriterleri için ilgili interferon kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır. Hepatik dekompansasyon nedeniyle antiviral tedavi kesilirse eltrombopag sonlandırılmalıdır.

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar:
İnterferon bazlı tedavi alan HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda (n=1 439), eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastanın 38'i (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastanın 6'sı (%1) TEO yaşamıştır. Bildirilen trombotik/tromboembolik komplikasyonlar hem venöz hem de arteriyel olayları içermiştir. TEO'ların çoğu ciddi değildir ve çalışmanın sonu itibariyle düzelmiştir. Portal ven trombozu her iki tedavi grubunda da en sık görülen TEO olmuştur (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2'ye karşılık plasebo için <%1). Tedavi başlangıcı ile TEO olayı arasında spesifik bir zamansal ilişki gözlenmemiştir. Düşük albümin düzeylerine (≤35 g/L) veya MELD skoru ≥10 olan hastalarda, yüksek albümin düzeylerine sahip olanlara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski; ≥60 yaşındakilerde genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski vardır. Eltrombopag bu hastalara ancak beklenen faydalar risklere kıyasla dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Hastalar TEO belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

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

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

Beklenen fayda belirlenmiş portal venöz tromboz riskinden ağır basmadıkça eltrombopag, karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru ≥5) olan ITP'li hastalarda kullanılmamalıdır. Tedavinin uygun olduğu düşünüldüğünde, karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarına eltrombopag uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

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

süreyle trombosit sayımları haftada bir kez izlenmelidir.

HCV klinik çalışmalarında, peginterferon, ribavirin ve eltrombopagın kesilmesini takiben ciddi ve ölümcül vakalar da dahil olmak üzere daha yüksek gastrointestinal kanama insidansı bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesini takiben, hastalar gastrointestinal kanama belirti veya semptomları 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 hücresel morfolojik anomalilerin bazal düzeyinin gösterilmesi için periferik kan örneğinin yakından incelenmesi gereklidir. Stabil bir eltrombopag dozunun belirlenmesini takiben, ayda bir kez diferansiyel lökosit sayımı (WBC) ile tam kan sayımı (CBC) yapılmalıdır. İmmatür veya displastik hücreler gözlenirse yeni veya kötüleşen morfolojik anomaliler (Örn: göz yaşı şeklinde ve çekirdekli eritrositler, immatür lökositler) veya sitopeni için periferik kan örnekleri incelenmelidir. Hastada yeni morfolojik anomaliler veya sitopeni gelişirse veya mevcut durum kötüleşirse eltrombopag ile tedavi kesilmeli ve fibroz için boyama dahil bir kemik iliği biyopsisi düşünülmelidir.

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

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

MDS'ye bağlı trombositopeni tedavisinde eltrombopag'ın etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. GELTRO, MDS'ye bağlı trombositopeni tedavisine yönelik klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır.

Oküler değişiklikler:
Kemirgenlerde eltrombopag ile yapılan toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnterferon tedavisi alan HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda (n=1.439), eltrombopag grubunun %8'inde ve plasebo grubunun %5'inde önceden var olan katarakt(lar)ın ilerlediği veya katarakt oluştuğu bildirilmiştir. İnterferon, ribavirin ve eltrombopag alan HCV'li hastalarda çoğunlukla Derece 1 veya 2 olmak üzere retinal kanamalar bildirilmiştir (eltrombopag grubunun %2'sinde ve plasebo grubunun %2'sinde). Hemorajiler retina (preretinal) yüzeyinde, retina altında (subretinal) veya retinal dokuda oluşur. Hastaların rutin oftalmolojik monitörizasyonu önerilmektedir.

QT/QTc uzaması:
Sağlıklı gönüllülerde günde 150 mg dozda yapılan bir QTc çalışmasında kardiyak repolarizasyonda klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. QTc intervali uzaması ITP'li ve HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan klinik çalışmalarda bildirilmiştir ancak bu bulgunun önemi bilinmemektedir.

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

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

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

Yardımcı maddeler:
Bu ilaç her bir tablet başına 1 mmol (23 mg)'dan az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eltrombopag'ın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:
Beş gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatin'in 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin C_{maks} değerini %103 (%90 GA: %82, %126) ve $EAA_{0-\infty}$ değerini %55 (%90 GA: %42, %69) artırmıştır. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu 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 (100 mikromol'e kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilememiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanması insanlarda 1A2 (kafein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) veya 3A4 (midazolam) için prob substratların metabolizmasını inhibe etmemiş veya indüklememiştir. Eltrombopag ve CYP450 substratları birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

HCV proteaz inhibitörleri:
Eltrombopag, telaprevir ya da boceprevir ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli değildir. Tek doz eltrombopag 200 mg'ın her 8 saatte bir telaprevir 750 mg ile birlikte uygulanması plazma telaprevir maruziyetini değiştirmemiştir.

Tek doz eltrombopag 200 mg'ın her 8 saatte bir boceprevir 800 mg ile birlikte uygulanması plazma boceprevir $EAA_{(0-t)}$ değerini değiştirmemiş, ancak C_{maks} değerini %20 artırmış ve C_{min} değerini %32 azaltmıştır. C_{min}'deki azalmanın klinik önemi belirlenmemiştir, HCV supresyonu için klinik ve laboratuvar izlemenin artırılması önerilmektedir.

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

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

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

HCV proteaz inhibitörleri:

Bir ilaç-ilaç farmakokinetik (FK) etkileşim çalışmasının bulguları, her 8 saatte bir 800 mg boceprevir veya her 8 saatte bir 750 mg telaprevir tekrarlanan dozlarının tek doz eltrombopag 200 mg ile birlikte uygulanmasının plazma eltrombopag maruziyetini klinik olarak anlamlı ölçüde değiştirmediğini göstermektedir.

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

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
GELTRO kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmemektedir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

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

GELTRO'nun gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

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

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
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 eksikliğini de içeren advers reaksiyon profili göz önünde bulundurulmalıdır.

4.8 İstenmeyen Etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
Yetişkin ve pediatrik hastalarda immün trombositopeni
Eltrombopag'ın güvenliliği, yetişkin hastalarda (n=763) tamamlanmış açık etiketli (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ve TRA112940 çalışma verilerine ek olarak, 403 hastaya eltrombopag ve 179 hastaya plasebonun uygulandığı birleştirilmiş çift kör, plasebo kontrollü TRA100773A ve B, TRA102537 (RAISE) ve TRA113765 çalışmaları kullanılarak değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hastalar 8 yıla kadar çalışma ilacı almıştır (EXTEND çalışmasında). En ciddi advers reaksiyonların hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylar olduğu belirlenmiştir. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar bulantı, ishal, artan alanin aminotransferazı ve sırt ağrısını içermektedir.
Eltrombopag'ın daha önce tedavi edilmiş ITP'li pediatrik hastalarda (1-17 yaş arası) güvenliliği iki çalışmada (n=171) gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). PETIT2 (TRA115450) 2 kısımlı, çift kör ve açık etiketli, randomize, plasebo kontrollü çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve çalışmanın randomize döneminde 13 haftaya kadar eltrombopag (n=63) veya plasebo (n=29) almıştır. PETIT (TRA108062) ise 3 kısımlı, birbirleriyle çakışmayan hasta gruplarına sahip, açık etiketli ve çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve 7 haftaya kadar eltrombopag (n=44) veya plasebo (n=21) almıştır. Advers reaksiyonların profili, aşağıdaki * ile belirtilen bazı ek advers reaksiyonlar ile birlikte erişkinlerde görülenler ile benzer olmuştur. 1 yaş ve üzerindeki pediyatrik ITP hastalarında en yaygın advers reaksiyonlar (≥%3 ve plasebodan daha yüksek oranda) üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, öksürük, pireksi, karın ağrısı, orofarenks ağrısı, diş ağrısı ve rinore.

Yetişkin hastalarda HCV enfeksiyonu ile trombositopeni
ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715'i eltrombopag ile tedavi edilmiştir) ve ENABLE 2 (TPL108390 n=805), antiviral tedaviye başlamaya uygun olan HCV enfeksiyonlu trombositopenik hastalarda eltrombopagın etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmalardır. HCV çalışmalarında güvenlilik popülasyonu, ENABLE 1 (eltrombopag tedavisi n=450, plasebo tedavisi n=232) kısım 2 ve ENABLE 2 (eltrombopag tedavisi n=506, plasebo tedavisi n=252) sırasında çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize hastalardan oluşmuştur. Hastalar alınan tedaviye göre analiz edilir (toplam güvenlilik çift kör popülasyonu, eltrombopag n=955 ve plasebo n=484). Tanımlanmış en önemli ciddi advers reaksiyonlar hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylardır. Hastaların en az %10'unda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar baş ağrısı, anemi, iştah azalması, öksürük, bulantı, ishal, hiperbilirubinemi, kellik, kaşıntı, kas ağrısı, ateş, yorgunluk, grip benzeri halsizlik, bitkinlik, titreme ve ödemdir.

Advers reaksiyonların listesi:
Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği advers reaksiyonlar [yetişkin ITP için çalışmalar (N=763), pediatrik ITP için çalışmalar (N=171), HCV için çalışmalar (N=1.520) ve pazarlama sonrası raporlar] MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi
Yetişkin ITP çalışmaları (N=763), pediatrik ITP çalışmaları (N=171) ve pazarlama sonrası raporlarındaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmiştir. Her sistem organ sınıfı içinde, advers ilaç reaksiyonları, en sık reaksiyonlar önce olacak şekilde sıklığa göre sıralanmaktadır. Ek olarak, her advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki sisteme dayanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

ITP çalışma popülasyonu:
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Çok yaygın: Nazofarenjit*, üst solunum yolu enfeksiyonu*
Yaygın: Farenjit, grip, oral herpes, pnömoni, sinüzit, tonsillit, solunum yolu enfeksiyonu, diş eti iltihabı
Yaygın olmayan: Deri enfeksiyonu

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)
Yaygın olmayan: Rektosigmoid kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Yaygın: Anemi, eozinofili, lökositoz, trombositopeni, azalan hemoglobin, azalan lökosit sayısı
Yaygın olmayan: Anizositoz, hemolitik anemi, miyelositoz, artan bant nötrofil sayımı, miyelosit varlığı, artan trombosit sayısı, artan hemoglobin

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

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

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Parestezi, hipoestezi, somnolans, migren
Yaygın olmayan: Tremor, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi, auralı migren, periferik nöropati, periferik duyusal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Kulak ağrısı, vertigo

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

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Derin ven trombozu, hematom, sıcak basması
Yaygın olmayan: Embolizm, yüzeyel tromboflebit, yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın: Öksürük*
Yaygın: Orofarenks ağrısı*, rinore*
Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm, pulmoner infarktüs, nazal rahatsızlık, orofaringeal çatlama, sinüs bozukluğu, uyku apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, diyare
Yaygın: Ağız ülseri, diş ağrısı*, kusma, karın ağrısı×, ağızda hemoraji, flatülans
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, glosodini, abdominal hassasiyet, feçeste renk değişikliği, gıda zehirlenmesi, sık bağırsak hareketleri, hematemez, oral rahatsızlık

Hepato-bilier hastalıklar
Çok yaygın: Artan alanin aminotransferaz**
Yaygın: Artan aspartat aminotransferaz**, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon
Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit, ilaçla indüklenen karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü, alopesi, hiperhidroz, jeneralize prürit, peteşi
Yaygın olmayan: Ürtiker, dermatoz, soğuk terleme, eritem, melanoz, pigmentasyon bozukluğu, deride renk değişikliği, deride eksfolyasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Sırt ağrısı
Yaygın: Miyalji, kas spazmı, kemik ağrısı, kas iskelet ağrısı
Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Proteinüri, kan kreatinin düzeyinde artış, böbrek yetmezliği olan trombotik mikroanjiyopati***
Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, lökositüri, lupus nefrit, noktüri, kan üre düzeyinde artış, idrar protein/kreatinin oranında artış

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Pireksi×, göğüs ağrısı, asteni
Yaygın olmayan: Sıcak basması, damar ponksiyon yerinde hemoraji, sinirlilik hissi, yaralarda enflamasyon, kırıklık, yabancı cisim hissi

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

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın olmayan: Güneş yanığı

*Pediyatrik çalışmalarda gözlemlenen ilave advers reaksiyonlar (1 ila 17 yaş arası)
× Pediyatrik ITP'de çok yaygın
**Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz artışı düşük sıklıkta olmakla birlikte eşzamanlı olarak meydana gelebilir.
*** Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği tercihli terimler ile gruplandırılmış terim

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, nazofarenjit, influenza, oral herpes
Yaygın olmayan: Gastroenterit, farenjit

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (Kist ve polipler de dahil olmak üzere)
Yaygın: Malign hepatik neoplazma

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: Kafa karışıklığı, endişe

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Baş dönmesi, dikkat bozukluğu, disguzi, hepatik ensefalopati, letarji, hafıza bozukluğu, parestezi

Göz hastalıkları
Yaygın: Katarakt, retinal eksüda, göz kuruluğu, oküler ikter, retinal kanama

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Vertigo

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne, orofaringeal ağrı, efor dispnesi, balgamlı öksürük

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, diyare
Yaygın: Kusma, assit, karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu, kabızlık, abdominal distansiyon, diş ağrısı, stomatit, gastroözofagal reflü hastalığı, hemoroid, abdominal rahatsızlık, özofagus varisleri
Yaygın olmayan: Özofagus varis kanaması, gastrit, aftöz stomatit

Hepato-bilier hastalıklar
Yaygın: Hiperbilirubinemi, sarılık, ilaca bağlı karaciğer hasarı
Yaygın olmayan: Portal ven trombozu, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Kaşıntı

Yaygın: Döküntü, cilt kuruluğu, egzama, kaşıntılı döküntü, eritem, hiperhidroz, jeneralize kaşıntı, kellik
Yaygın olmayan: Deri lezyonu, deride renk değişikliği, deride hiperpigmentasyon, gece terlemesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Kas ağrısı
Yaygın: Artralji, kas spazmları, sırt ağrısı, uzuv ağrısı, kas-iskelet sistemi ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği† ile birlikte trombotik mikroanjiyopati, disüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: Ateş, yorgunluk, grip benzeri hastalık, bitkinlik, titreme
Yaygın: Sinirlilik, ağrı, halsizlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ödem, periferik ödem
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesi kaşıntısı, enjeksiyon bölgesi döküntüsü, göğüs rahatsızlığı

Araştırmalar
Yaygın: Artmış kan bilirubini, azalmış kilo, azalmış beyaz kan hücresi sayısı, azalmış hemoglobin, azalmış nötrofil sayısı, artmış uluslararası normalize oran, uzamış aktive parsiyel tromboplastin zamanı, artmış kan şekeri, azalmış kan albümini
Yaygın olmayan: Elektrokardiyogram QT uzaması

† Tercih edilen oligüri, böbrek yetmezliği ve böbrek bozukluğu terimleriyle gruplandırılmış terim

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar
Trombotik/tromboembolik olaylar (TEO'lar)
3 kontrollü ve 2 kontrollü olmayan klinik çalışmada eltrombopag alan erişkin ITP hastalarında (n = 446), 17 hastada toplam 19 TEO gelişmiş olup bunlar (azalan sırayla) derin ven trombozu (n = 6), pulmoner embolizm (n = 6), akut miyokard infarktüsü (n = 2), serebral infarktüs (n = 2) ve embolizmi içermiştir (n = 1) (bkz. Bölüm 4.4).

Bir plasebo kontrollü çalışmada (n = 288, güvenlilik popülasyonu), invazif prosedüre hazırlık olarak 2 haftalık tedaviyi takiben, eltrombopag alan kronik karaciğer hastalığı olan 143 hastanın 6'sı (%4) portal venöz sistemde 7 tromboembolik olay yaşamıştır ve plasebo grubundaki 145 deneğin 2'si (%1) 3 TEO yaşamıştır. Eltrombopag ile tedavi edilen 6 hastanın 5'i, >200.000/mikrolitre trombosit sayısında TEO yaşamıştır.

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

HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan kontrollü çalışmalarda (n=1.439), eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastanın 38'i (%4) TEO yaşarken, plasebo grubundaki 484 hastanın 6'sı (%1) TEO yaşamıştır. Portal ven trombozu her iki tedavi grubunda da en yaygın TEO olmuştur (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2 iken plasebo için <%1) (bkz. Bölüm 4.4). Düşük albümin düzeylerine (≤35 g/L) veya MELD skoru ≥10 olan hastalarda, yüksek albümin düzeylerine sahip olanlara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski; ≥60 yaşındakilerde genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski vardır.

Hepatik dekompansasyon (interferon ile kullanım)
Sirozlu kronik HCV'li hastalar alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompansasyon riski altında olabilirler. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompansasyon (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) eltrombopag kolunda (%11) plasebo koluna (%6) göre daha sık bildirilmiştir. Başlangıçta düşük albümin düzeylerine (≤35 g/L) veya MELD skoru ≥10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompansasyon riski ve ölümcül advers olay riskinde bir artış görülmüştür. Eltrombopag bu hastalara ancak beklenen

faydalar risklere kıyasla dikkatlice değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar hepatik dekompansasyon 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, eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %34 ve %38'inde ALT veya AST ≥3 x ULN olarak bildirilmiştir. Peginterferon/ribavirin tedavisi ile kombinasyon halinde eltrombopag alan hastaların çoğunda indirekt hiperbilirubinemi görülecektir. Genel olarak, eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %76 ve %50'sinde total bilirubin ≥1,5 x ULN olarak bildirilmiştir.

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

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

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 eltrombopag'ın şelatlanması ve dolayısıyla emiliminin sınırlandırılması için kalsiyum, alüminyum veya magnezyum preparatları gibi bir metal katyon içeren preparatın oral yolla uygulanması düşünülmelidir. Trombosit sayıları yakından izlenmelidir. Eltrombopag tedavisi dozlam ve uygulama önerilerine göre yeniden başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

ITP klinik çalışmalarında bir deneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir dozaşımı raporu mevcuttur. Bildirilen advers reaksiyonlar hafif döküntü, geçici bradikardi, ALT ve AST artışı ve yorgunluğu içermiştir. İlacın alınmasından sonraki 2 ila 18. günler arasında ölçülen karaciğer

enzimlerin AST'de ULN'nin 1,6 katı, ALT'de ULN'nin 3,9 katı ve total bilirubinde ULN'nin 2,4 katıydı. Trombosit sayımları ilacın alınmasından sonraki 18. günde 672.000/mikrolitre olup maksimum trombosit sayımı 929.000/mikrolitre'dir. Tüm olaylar tedaviyi takiben sekelsiz geçmiştir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, diğer sistemik hemostatikler
ATC kodu: B02BX05.
Etki mekanizması
Trombopoietin (TPO) megakaryopoez ve trombosit üretiminde etkili olan temel sitokin olup trombopoietin reseptör için (TPO-R) endojen liganddır. Eltrombopag insan TPO-R'nin transmembran bölgesi ile etkileşime girmekte ve endojen trombopoietin (TPO) ile benzer olan ancak aynı olmayan sinyalleme kaskadlarını başlatarak proliferasyonu ve kemik iliği progenitör hücrelerinden megakaryopoez diferansiasyonunun indüklemektedir.

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

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

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

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

Kurtarma ilacı olmadan 50.000-400.000/mikrolitre aralığındaki trombosit sayımı yanıtları 6 aylık tedavi periyodunda eltrombopag verilen grupta anlamlı ölçüde daha fazla hastada

sağlanmıştır, p <0,001. Eltrombopag grubundaki hastaların %54 ve plasebo grubundaki hastaların %13'ünde 6 haftalık tedaviden sonra bu yanıt düzeyi sağlanmıştır. Çalışma boyunca benzer bir trombosit yanıtı korunmuş olup 6 aylık tedavi bitiminde hastaların %52 ve %16'sında yanıt elde edilmiştir.

Tablo 3 RAISE çalışmasındaki sekonder etkililik bulguları

	Eltrombopag N = 135	Plasebo N = 62
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
Trombosit sayımı ≥50.000-400.000/mikrolitre olan hastaların kümülatif hafta sayısı, Ortalama (SS)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Değerlendirmelerin ≥%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 Derece 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-değeri [a]	0,012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Derece 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
Başlangıçtaki 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 Derece 1-4) ve %20'den fazlası klinik açıdan anlamlı kanama (WHO Derece 2-4) bildirmiştir. Herhangi bir kanama (Derece 1-4) ve klinik açıdan anlamlı kanama bildirilen (Derece 2-4) hastaların oranı eltrombopag grubunda 6 aylık tedavi periyodu boyunca 15. günden tedavi bitimine kadar başlangıca göre yaklaşık %50 azalmıştır.

TRA100773B: TRA100773B çalışmasında primer etkinlik sonlanma noktası trombosit sayısında başlangıçtaki <30.000/mikrolitre değerinden 43. günde ≥50.000/mikrolitre değerine yükselme elde edilen ITP hastaları olarak tanımlanan yanıt veren hastaların oranıydı; trombosit sayısının >200.000/mikrolitre olması nedeniyle tedavinin erken sonlandırıldığı hastalar yanıt vermiş olarak kabul edilmiş olup başka herhangi bir nedenle tedavinin kesildiği hastalar trombosit sayısı açısından tedaviye yanıt vermemiş olarak değerlendirilmiştir. Daha önce ITP tedavisi gören toplam 114 denek eltrombopag (n=76) ve plasebo (n=38) uygulanmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir.

Tablo 4 TRA100773B çalışmasındaki etkililik bulguları

	Eltrombopag N = 74	Plasebo N = 38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkililik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar ≥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 Derece 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 (≤15.000/mikrolitre, >15.000/mikrolitre) bağımsız olarak benzer olmuştur.
RAISE ve TRA100773B çalışmalarında başlangıç trombosit sayısı ≤15.000/mikrolitre olan ITP hastalarının bulunduğu alt grupta medyan trombosit sayıları hedef düzeye erişmemiştir (>50.000/mikrolitre) ancak her iki çalışmada eltrombopag verilen hastaların %43'ünde 6 haftalık tedaviden sonra yanıt alınmıştır. Buna ek olarak RAISE çalışmasında başlangıçta trombosit sayısı ≤15.000/mikrolitre olan ve eltrombopag tedavisi gören hastaların %42'sinde 6 aylık tedavi bitiminde yanıt elde edilmiştir. RAISE çalışmasında eltrombopag verilen hastaların %42 ila %60'ı 29. günden tedavi bitimine kadar 75 mg dozunu kullanmıştır.

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

EXTEND (TRA105325): Açık etiketli uzatma çalışmasında eltrombopag 302 hastaya uygulanmış, 218 hasta 1 yılı, 180 hasta 2 yılı, 107 hasta 3 yılı, 75 hasta 4 yılı, 34 hasta 5 yılı ve 18 hasta 6 yılı tamamlamıştır. Medyan başlangıç trombosit sayısı, eltrombopag uygulamasından önce 19.000/mikrolitre olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 7. yıllarındaki medyan başlangıç trombosit sayıları ise sırasıyla 85.000/mikrolitre, 85.000/mikrolitre, 105.000/mikrolitre, 64.000/mikrolitre, 75.000/mikrolitre, 119.000/mikrolitre ve 76.000/mikrolitre bulunmuştur.

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

göz önünde bulundurulmalıdır.

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası)
Eltrombopagın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği iki çalışmada incelenmiştir.
TRA115450 (PETIT2): Birincil sonlanma noktası, çift kör randomize dönemde 5 ile 12. haftalar arasında 8 haftanın en az 6'sında ≥50.000/mikrolitre trombosit sayısına ulaşan, plasebo karşısında eltrombopag ile tedavi edilen hasta oranı olarak tanımlı kalıcı yanıt olmuştur. Gönüllüler en az 1 yıl önce kronik ITP tanısı almıştır ve önceki en az bir ITP tedavisine yanıt vermemiş ya da bu tedavi altında nüks yaşamış veya tıbbi bir nedenle başka ITP tedavilerine devam edememiştir ve trombosit sayıları <30.000/mikrolitre olmuştur. 92 gönüllü 3 yaş grubu sınıfına göre (2:1) eltrombopaga (n=63) veya plaseboya (n=29) randomize edilmiştir. Eltrombopag dozu, hasta bazında trombosit sayısı doğrultusunda ayarlanabilmiştir.

Genel olarak, plaseboya (%3) kıyasla eltrombopag (%40) hastalarının istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmış olup (Olasılık oranı: 18,0 [%95 GA: 2,3; 140,9] p <0,001) bu durum üç yaş grubunda da benzer bulunmuştur (Tablo 5).
Tablo 5 Kronik ITP'li pediyatrik hastalarda yaş grubuna göre kalıcı trombosit yanıtı

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

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

Başlangıçta eltrombopag grubundaki hastaların %71'i ve plasebo grubundakilerin %69'u herhangi bir kanama bildirmiştir (WHO Derece 1-4). Hafta 12'de herhangi bir kanama bildiren eltrombopag hastalarının oranı, başlangıca göre yarı yarıya azalmıştır (%36). Diğer yandan hafta 12'de plasebo hastalarının %55'i herhangi bir kanama bildirmiştir.

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

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

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

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

Kronik hepatit C ile ilişkili trombositopeni çalışmaları
HCV enfeksiyonu olan hastalarda trombositopeni tedavisi için eltrombopagın etkililiği ve güvenliliği iki randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. ENABLE 1'de antiviral tedavi için peginterferon alfa-2a artı ribavirin ve ENABLE 2'de peginterferon alfa-2b artı ribavirin kullanılmıştır. Hastalar doğrudan etkili antiviral ajanlar almamıştır. Her iki çalışmada da trombosit sayısı <75.000/mikrolitre olan hastalar kaydedilmiş ve trombosit sayısına (<50.000/mikrolitre ve ≥50.000/mikrolitre ila <75.000/mikrolitre), tarama HCV RNA'sına (<800.000 IU/mL ve ≥800.000 IU/mL) ve HCV genotipine (genotip 2/3 ve genotip 1/4/6) göre sınıflandırılmıştır.

Başlangıç hastalık özellikleri her iki çalışmada da benzerdir ve kompanse sirotik HCV'li hasta popülasyonuyla uyumludur. Hastaların çoğunluğu HCV genotip 1 (%64) olup köprü fibrozu/sirozu vardır. Hastaların %31'i başlıca pegile interferon artı ribavirin olmak üzere önceki HCV tedavileri ile tedavi edilmiştir. Medyan başlangıç trombosit sayısı her iki tedavi grubunda da 59.500/mikrolitredir: çalışmaya alınan hastaların sırasıyla %0,8, %28 ve %72'sinde trombosit sayısı <20.000/mikrolitre, <50.000/mikrolitre ve ≥50.000/mikrolitre'dir.

Çalışmalar, antiviral tedavi öncesi faz ve antiviral tedavi fazı olmak üzere iki fazdan oluşmuştur. Antiviral tedavi öncesi fazda hastalar, trombosit sayısını ENABLE 1 için ≥90.000/mikrolitreye ve ENABLE 2 için ≥100.000/mikrolitreye çıkarmak üzere açık etiketli eltrombopag almıştır. Hedef trombosit sayısı ≥90.000/mikrolitre (ENABLE 1) veya ≥100.000/mikrolitre'ye (ENABLE 2) ulaşmak için geçen medyan süre 2 hafta olmuştur.
Her iki çalışma için birincil etkililik sonlanım noktası, planlanan tedavi döneminin tamamlanmasından 24 hafta sonra saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hastaların yüzdesi olarak tanımlanan sürekli virolojik yanıttır (SVY).

HCV çalışmalarının her ikisinde de eltrombopag ile tedavi edilen hastaların (n=201, %21) plasebo ile tedavi edilenlere (n=65, %13) kıyasla anlamlı olarak daha büyük bir oranı SVY'ye ulaşmıştır (bkz. Tablo 6). SVY'ye ulaşan hastaların oranındaki iyileşme randomizasyon sınıflarındaki tüm alt gruplar arasında tutarlıdır (başlangıç trombosit sayıları (>50.000'e karşı <50.000), viral yük (≥800.000 IU/mL'ye karşı <800.000 IU/mL) ve genotip (1/4/6'ya karşı 2/3).

Tablo 6 ENABLE 1 ve ENABLE 2'de HCV'li hastalarda virolojik yanıt

	Birleştirilmiş veriler		ENABLE 1[a]		ENABLE 2[b]	
Hedef trombosit sayılarına ulaşan ve antiviral tedaviye başlayan hastalar[c]	1.439/1.520 (%95)		680/715 (%95)		759/805 (%94)	
	Eltrombopag	Plasebo	Eltrombopag	Plasebo	Eltrombopag	Plasebo

Antiviral tedavi fazına giren toplam hasta sayısı	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	Virolojik yanıt elde eden hasta %'si					
Genel SVR[d]	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotipi						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Albümin seviyeleri[f]						
≤35g/L	11	8				
>35g/L	25	16				
MELD skoru[f]						
≥10	18	10				
<10	23	17				

a Eltrombopag, peginterferon alfa-2a (1/4/6 genotipleri için 48 hafta; 2/3 genotipleri için 24 hafta boyunca haftada bir kez 180 mikrogram) artı ribavirin (günde 800 ila 1.200 mg, 2 bölünmüş dozda oral yoldan) ile kombinasyon halinde verilir.
b Eltrombopag, peginterferon alfa-2b (1/4/6 genotipleri için 48 hafta; 2/3 genotipleri için 24 hafta boyunca haftada bir kez 1,5 mikrogram/kg) artı ribavirin (2 bölünmüş dozda 800 ila 1.400 mg oral) ile kombinasyon halinde verilir.
c Hedef trombosit sayısı ENABLE 1 için ≥90.000/mikrolitre ve ENABLE 2 için ≥100.000/mikrolitre'dir. ENABLE 1 için 682 hasta antiviral tedavi fazına randomize edilmiştir; ancak 2 hasta antiviral tedavi almadan önce olurunu geri çekmiştir.
d plaseboya karşı eltrombopag için *p*-değeri <0,05
e ENABLE 1 ve ENABLE 2'ye katılan hastaların %64'ü genotip 1'dir.
f Post-hoc analizler

Çalışmaların diğer ikincil bulguları arasında şunlar yer almıştır: plaseboya kıyasla eltrombopag ile tedavi edilen anlamlı olarak daha az hasta antiviral tedaviyi erken kesmiştir (%60'a karşı %45, p, p<0,0001). Plaseboya kıyasla eltrombopag kullanan hastaların daha büyük bir oranı herhangi bir antiviral doz azaltımına ihtiyaç duymamıştır (%27'ye karşı %45). Eltrombopag tedavisi peginterferon doz azaltımlarını geciktirmiş ve azaltmıştır.

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 GA güven aralığı)

Eltrombopag dozu, günde bir kez	**N**	**$EAA_{(0-\tau)}$[a] mikrogram.s/mL**	**C_{maks}[a] mikrogram/mL**
30 mg	28	47 (39; 58)	3,78 (3,18; 4,49)

50 mg	34	108 (88; 134)	8,01 (6,73; 9,53)
75 mg	26	168 (143; 198)	12,7 (11; 14,5)

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

Faz III çalışmalar TPL103922/ENABLE 1 ve TPL108390/ENABLE 2'deki 590 HCV'li hastadan toplanan plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri, faz II çalışma TPL102357'deki HCV'li hastalardan ve sağlıklı yetişkin gönüllülerden elde edilen verilerle bir popülasyon PK analizinde birleştirilmiştir. Faz III çalışmalarındaki HCV'li hastalar için plazma eltrombopag C_{maks} ve $EAA_{(0-\tau)}$ tahminleri Tablo 8'de çalışılan her doz için sunulmaktadır.

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

Eltrombopag dozu, günde bir kez	**N**	**$EAA_{(0-\tau)}$ mikrogram.s/mL**	**Cmaks mikrogram.s/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 sunulmuştur.
$EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{maks}, her hasta için verilerdeki en yüksek dozda popülasyon PK post-hoc tahminlerine dayanmaktadır.

Emilim:
Eltrombopag oral uygulamadan 2 ila 6 saat sonra meydana gelen bir doruk konsantrasyon ile emilmektedir. Eltrombopag ile eşzamanlı olarak antiasidler ve süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünlerin uygulanması eltrombopag maruziyetini anlamlı şekilde azaltmaktadır (bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopagın insanlara uygulandıktan sonraki mutlak oral biyoyararlanımı bilinmemektedir. Üriner atılım ve feçes ile elimine olan metabolitlere dayalı olarak, 75 mg'lık tek eltrombopag çözeltisi dozunun uygulanmasından sonra ilaç ile ilişkili materyalin oral absorbsiyonunun en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

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

Biyotransformasyon:
Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile glukuronik asit, glutatiyon veya sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$'nın yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. *İn vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'in eltrombopagın oksidatif metabolizmasından sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu olarak üridin difosfoglukuronil

transferaz UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmış olup bölünme yolağı için alt gastrointestinal kanaldaki bakterilerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

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

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

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

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 (IC_{50} değeri 2,7 mikromol (1,2 mikrogram/mL). *İn vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopagın meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü (2,7 mikromol IC_{50} değeri (1,2 mikrogram/mL) olduğunu göstermiştir.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek Yetmezliği:
Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan deneklerde %32 ila %36 daha düşük olup şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde %60 daha düşüktür. Böbrek yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve

belirgin değişkenlik mevcuttu. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar örneğin serum kreatinin testi ve/veya idrar analizi yapılarak yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). 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 deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %41 daha yüksek olup orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde %80 ila %93 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir.
Karaciğer yetmezliğinin eltrombopagın farmakokinetiği üzerindeki etkisi 28 sağlıklı yetişkin ve karaciğer yetmezliği olan 714 hastada (673 HCV'li hasta ve 41 diğer nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olan hasta) popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. 714 hastanın 642'si hafif karaciğer yetmezliği, 67'si orta şiddette karaciğer yetmezliği ve 2'si ağır karaciğer yetmezliği olan hastalardır. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri yaklaşık %111 (%95 GA: %45 ila %283) daha yüksek ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri yaklaşık %183 (%95 GA: %90 ila %459) daha yüksek bulunmuştur.

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). HCV'li hastalar için eltrombopag günde bir kez 25 mg dozunda başlatılır (bkz. Bölüm 4.2).

Irk:
Doğu Asya ırkının eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (31 Doğu Asyalı) ve 88 ITP hastasında (18 Doğu Asyalı) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre Doğu Asyalı ITP hastalarının plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, Doğu Asyalı olmayan ve ağırlıklı olarak beyaz ırktan olan hastalara kıyasla yaklaşık %49 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).
Doğu/Güneydoğu Asyalı etnik kökeninin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 635 HCV'li hastada (145 Doğu Asyalı ve 69 Güneydoğu Asyalı) popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen tahminlere göre, Doğu-Güneydoğu Asyalı hastalar, ağırlıklı olarak beyaz 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 635 HCV'li hastada (260 kadın) popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Model tahminine göre, kadın HCV'li hastalar erkek hastalara kıyasla yaklaşık %41 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerine sahiptir.

Yaş:
Yaşın eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, yaşları 19 ila 74 arasında değişen 28 sağlıklı gönüllü, 673 HCV'li hasta ve 41 diğer etiyolojili kronik karaciğer hastalığı olan hastada popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Eltrombopagın ≥75 yaş hastalarda kullanımına ilişkin PK verileri bulunmamaktadır. Model tahminine göre, yaşlı (≥65 yaş) hastalar genç hastalara kıyasla yaklaşık %41 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerine sahiptir (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 plazma eltrombopag CL/F değerleri üzerindeki etkileri, pediyatrik ve erişkin hastalar arasında uyumlu olmuştur. Doğu/Güneydoğu Asyalı pediyatrik ITP hastalarında plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, Asyalı olmayan hastalara göre %43 daha yüksek olmuştur. Pediyatrik kız hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.

Eltrombopagın pediyatrik ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 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} (mikromol/mL)**	**$EAA_{(0-\tau)}$ (mikromol.s/mL)**
12 ila 17 yaş (n=62)	6,8 (6,17; 7,5)	103 (91,1; 116)
6 ila 11 yaş (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 ila 5 yaş (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139, 187)

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur.

75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥6 katı ve 100 mg/gün uygulanan yetişkin HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 katı maruziyette, farelerde 6 ve sıçanlarda 28 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥4 katı ve 100 mg/günde HCV hastalarında insan maruziyetinin 2 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, sütten 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 (histoloji yapılmamıştır.). 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 (EAA'ya göre insanlardaki 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediyatrik ITP hastalarındaki klinik maruziyetin 2 katı ve 100 mg/gün dozundaki HCV hastalarındaki klinik maruziyetine eşdeğer).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. En düşük dozda maruziyet, EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katında ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 0,6 katında olmuştur. EAA bazında erişkin ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 ve 2 katı, pediyatrik ITP hastalarında 75 mg/gün dozunda insan klinik maruziyetinin 3 ve 2 katı, 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katı ve eşdeğeri olmak üzere, sıçanlarda 28. haftadan sonra veya köpeklerde 52. haftadan sonra renal etkiler gözlemlenmemiştir.

Morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen veya kötü tolere edilen dozlarda fare, sıçan ve köpeklerde sıklıkla serum karaciğer enzimlerinde bir artışın eşlik ettiği hepatosit dejenerasyonu ve/veya nekrozu gözlenmiştir. EAA bazında, 75 mg/gün dozunda erişkin ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 4 veya 2 katında,pediyatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 veya 2 katında, 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katı ve eşdeğeri maruziyetlerde sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik doz uygulamalarından sonra herhangi bir hepatik etki gözlenmemiştir.

Sıçan ve köpeklerde kötü tolere edilen dozlarda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP hastalarda insanlardaki maksimum klinik maruziyetin >10 veya 7 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin >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 pediyatrik ITP hastalarında insan maksimum klinik maruziyetin 2 ila 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin ≤2 katı olan maksimum tolere edilen dozlarda sıçanlarda 28 hafta, köpeklerde 52 hafta ve fareler veya sıçanlarda 2 yıla kadarki dozlamlardan 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 pediyatrik ITP'li hastalarda klinik maruziyetin 6 veya 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetinin 3 katı) 28 haftalık bir toksisite çalışmasında endosteal hiperostoz gözlenmiştir. EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik

ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 veya 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katında, yaşam boyu maruziyet sonrasında (2 yıl) farelerde veya sıçanlarda kemik değişiklikleri gözlemlenmemiştir.

Karsinojenisite ve mutajenisite

Eltrombopag farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar (EAA'ya göre 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katına kadar ve 100 mg/gün uygulanan HCV hastalarında insanlardaki klinik maruziyetinin 2 katına kadar maruziyet) karsinojenik değildir. Eltrombopag bir bakteri mutasyon testi veya sıçanlarda yapılan iki *in vivo* testte mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır (mikronükleus ve programlanmamış DNA sentezi, C_{maks}'a göre 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 8 katı ve 100 mg/gün uygulanan HCV hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 7 katı). *İn vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında <3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopag'ın insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

Üreme toksisitesi

Eltrombopag sıçanlarda 20 mg/kg/güne (EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin ve adölesan [12-17 yaş] ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetine eşdeğer) kadarki dozlarda dişi fertilitesini, erken dönemde embriyo gelişimini ve embriyofetal gelişimi etkilememiştir.

Tavşanlarda 150 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre ITP hastalarında ve 100 mg/gün dozundaki HCV hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 0,3 ila 0,5 katı) embriyofetal gelişim üzerinde bir etki mevcut değildir. Bununla birlikte, sıçanlarda maternal toksik 60 mg/kg/gün dozlarında (EAA'ya göre 75 mg/gün dozundaki ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı ve 100 mg/gün dozundaki HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 katı), eltrombopag uygulanımı dişi fertilite çalışmasında embriyoletalite (artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı), azalan fetal vücut ağırlığı ve gravid uterin ağırlığı ve embriyofetal gelişim çalışmasında düşük servikal kosta insidansı ve azalan fetal vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir. Eltrombopag, beklenen faydalar fetusun maruz kalacağı potansiyel riskten daha fazla değilse gebelik sırasında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.6). Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozundaki ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı ve 100 mg/gün dozundaki HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katı) erkeklerde fertiliteyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F1 sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Fototoksisite

İn vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksisite riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksisite (EAA'ya göre 75 mg/gün ile erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 7 katı ve 100 mg/gün ile HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 5 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre 75 mg/gün ile erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin ≥4 katı ve 100 mg/gün ile HCV hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 katı) kanıtına rastlanmamıştır. Ayrıca 36

denekte yapılan bir klinik farmakoloji çalışmasında eltrombopag 75 mg dozunun uygulanmasından sonra fotosensitivitenin arttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bu ölçüm geciken fototoksik endeksle yapılmıştır. Bununla birlikte spesifik klinik dışı çalışma yapılmadığından potansiyel fotoallerji riski göz ardı edilemez.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz PH 102
Mannitol (E421)
Povidon 30 LP
Prosolv mikrokristalin selüloz silicified HD90
Sodyum nişasta glikolat
Gliseril dibehenat
Magnezyum stearat
Opadry Complete Film Coating System 03B230046 Orange (HPMC 2910/Hipromelloz, titanyum dioksit, sarı demir oksit, kırmızı demir oksit, makrogol/PEG)

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
GELTRO 50 mg film kaplı tablet, formaturalı alüminyum ve alüminyum folyo blisterler içerisinde 14 ve 28 film kaplı tablet içeren karton kutularda satılmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No:14
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI
2023/58

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 27.02.2023
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ