

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

REVOLADE 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her film kaplı tablette 25 mg eltrombopaga eşdeğer 31,9 mg eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Beyaz, yuvarlak, bikonveks, bir yüzünde "GS NX3" ve "25" kazılı film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

REVOLADE, kazanılmış ağır aplastik anemi (SAA) olup, allogenik kök hücre nakli için uygun olmayan ve immunosupresif tedaviye yanıt vermeyen, trombosit sayısı <20.000/µl olan hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 5.1).

REVOLADE, 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.

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni

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

6 ve 17 yaş arası pediatrik 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 pediatrik 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 güvenlik bilgileri veya kontrendikasyonların kapsamlı ayrıntıları için birlikte uygulanan ilgili tıbbi ürünlerin tam kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır.

Klinik çalışmalarda, trombosit sayıları genellikle eltrombopaga başladıktan 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/μl civarında tutmak olmalıdır. Trombosit sayısının >75 000/μl 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/μl civarında olan stabil bir trombosit sayısına ulaşılan 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 sırasında 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 ulaşamazsa eltrombopag kesilmelidir.

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

Şiddetli Aplastik Anemi:

Başlangıç doz rejimi

Eltrombopag tedavisinde günde bir kez 50 mg dozunda başlanır. Doğu/Güneydoğu Asya kökenli hastalarda eltrombopag, günde bir kez 25 mg azaltılmış dozunda başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Hastalarda kromozom 7’de mevcut sitogenetik anormallikler varsa tedaviye başlanmamalıdır.

İzlem ve doz ayarlaması

Hematolojik yanıt, genellikle 150 mg’a kadar olmak üzere doz titrasyonu gerektirir ve eltrombopaga başladıktan sonra 16 haftaya kadar bir süre alabilir (bkz. Bölüm 5.1). Eltrombopag dozu, ≥50.000/mikrolitre hedef trombosit sayısına ulaşmak için gerekli olduğu şekilde, 2 haftada bir 50 mg’lık artışlarla ayarlanır. Günde bir kez 25 mg alan hastalarda, doz miktarı 50 mg artırılmadan önce, doz günde 50 mg’a yükseltilmelidir. Günde 150 mg dozu aşılmamalıdır. Eltrombopag ile tedavi süresince klinik hematoloji izlenmeli ve düzenli karaciğer testleri yapılmalı ve Tablo 3’te ana hatlarıyla tarif edildiği şekilde trombosit sayılarına dayalı olarak eltrombopag dozaj rejimi düzenlenmelidir.

Tablo 3 Şiddetli aplastik anemi hastalarında eltrombopag doz ayarlamaları

Trombosit sayısı	Doz ayarı veya yanıt
En az 2 hafta tedavi sonrasında <50.000/mikrolitre	Günlük doz 50 mg'lık artışlarla en fazla 150 mg/gün dozuna yükseltilir. Günde bir kez 25 mg alan hastalarda, doz miktarı 50 mg artırılmadan önce, doz günde 50 mg'a yükseltilmelidir.
≥50.000/mikrolitre ila ≤150.000/mikrolitre	Trombosit sayılarını sabit tutacak en düşük eltrombopag dozu kullanılır.
>150.000/mikrolitre ila ≤250.000/mikrolitre	Günlük doz 50 mg azaltılır. Bu ve sonraki doz ayarlamalarının etkilerini değerlendirmek için 2 hafta beklenir.
>250.000/mikrolitre	Eltrombopag durdurulur; en az bir hafta süreyle. Trombosit sayısı ≤100.000/ mikrolitre olduğunda, 50 mg azaltılmış günlük doz ile tedaviye yeniden başlanır.

Üç değerli (beyaz kan hücresi, kırmızı kan hücresi ve trombositler) yanıt verenlerde doz azaltımı

En az 8 hafta devam eden, transfüzyon bağımsızlığı dahil üç değerli yanıtı ulaşan hastalarda: eltrombopag dozu %50 azaltılabilir.

Eğer azaltılmış dozda 8 hafta sonrasında sayılar stabil seyrederse, eltrombopag tedavisine son verilir ve kan sayımları monitorize edilir. Trombosit sayıları <30.000/mikrolitre'ye, hemoglobin <9 g/dl'ye veya mutlak nötrofil sayısı (ANC) <0,5 x 10⁹/l'ye düşerse, eltrombopaga önceki etkili dozdan tekrar başlanabilir.

Tedaviye son verme

Eğer eltrombopag ile 16 haftalık tedaviden sonra herhangi bir hematolojik yanıt görülmezse, tedaviye son verilir. Yeni sitogenetik anormallikler tespit edilirse eltrombopag tedavisine son vermenin uygunluğu değerlendirilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Aşırı trombosit sayısı yanıtları (Tablo 3'te gösterildiği gibi) veya önemli karaciğer testi anormallikleri de eltrombopag tedavisine son verilmesini gerektirir (bkz. Bölüm 4.8).

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 başlanması ardından, doz artırmadan önce 3 hafta bekleyiniz.

Kronik HCV ve hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru ≤ 6) olan trombositopenik hastalar için doz ayarlaması gerekmemektedir. Kronik HCV hastaları ve karaciğer yetmezliği olan şiddetli aplastik anemi hastaları, eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlamalıdır (bkz. Bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dozu başlatıldıktan sonra, doz yükseltilmeden önce 2 hafta beklenir.

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 dekompanseasyon ve tromboembolik olaylar (TEO) dahil olmak üzere advers reaksiyonlar açısından riskin arttığı belirlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

REVOLADE sınırlı etkililik ve güvenilirlik verisi nedeniyle kronik ITP'de 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için önerilmemektedir. Kronik HCV ile ilişkili trombositopeni veya şiddetli aplastik anemi (SAA) hastası çocuk ve adolesanlarda (<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 ve şiddetli aplastik anemi hastalarında 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

REVOLADE, 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 dekompanseasyon 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 yanıt (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 güvenlik ve etkinlik 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 başladıktan 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 [$\times$ ULN] ≥ 3 katına çıkarsa veya tedavi öncesinde transaminazlarında yükselmeler olan hastalarda başlangıç değerinin ≥ 3 katı ya da $>5 \times$ ULN [hangisi daha düşükse]) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:

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

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

Karaciğer dekompanseasyonu (interferon ile birlikte kullanım):

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

Karaciğer sirozu olan kronik HCV'li hastalar alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanseasyon riski altında olabilirler. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan iki kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanseasyon (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 dekompanseasyon 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 dekompanseasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Kesme kriterleri için ilgili interferon kısa ürün bilgisine

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

Tedaviye cevap vermeyen SAA ile ilgili bir klinik bir çalışmada herhangi bir TEO vakası tespit edilmemiştir, ancak bu hasta popülasyonunda maruziyetin söz konusu olduğu hasta sayısı sınırlı olduğundan, bu olaylara ilişkin risk göz ardı edilememektedir. Ruhsatlı en yüksek doz (150 mg/gün) SAA'lı hastalarda endike olduğundan ve reaksiyonun doğası gereği, bu hasta popülasyonunda TEO'lar beklenebilir.

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 uyatabileceklerine dair teorik bir endişe vardır. TPO-R agonistleri trombopoietik 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 veya SAA 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 REVOLADE'in etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. REVOLADE, MDS'ye bağlı trombositopeni tedavisine yönelik klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır.

SAA hastalarında sitogenetik anormallikler ve MDS/AML'ye progresyon:

SAA hastalarında sitogenetik anormalliklerin görüldüğü bilinmektedir. Eltrombopagın SAA hastalarında sitogenetik anormallikler riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. 50 mg/gün başlangıç dozunda (her 2 haftada bir maksimum 150 mg/güne çıkacak şekilde artırılır) (ELT112523) eltrombopag ile yürütülen bir faz II tedaviye cevap vermeyen SAA klinik çalışmasında yeni sitogenetik anormallikler yetişkin hastaların %17,1'inde gözlenmiştir [7/41 (bunlardan 4'ünde kromozom 7'de değişiklikler olmuştur)]. Çalışma sırasında sitogenetik anormalliğe kadar geçen medyan süre 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.

SAA'da eltrombopag ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda hastaların %4'ü (5/133) MDS tanısı almıştır. Tanıya kadar geçen medyan süre, eltrombopag tedavisine başlandıktan sonra 3 ay olmuştur.

Daha önce ağır şekilde immünosupresif tedavi görmüş veya refrakter SAA hastaları için, eltrombopag tedavisine başlamadan önce, tedavinin 3. ayında ve sonrasında 6. ayda sitogenetik için aspirasyonlar ile birlikte kemik iliği incelemesi önerilir. Yeni sitogenetik anormalliklerin tespit edilmesi durumunda eltrombopag tedavisine devamın uygunluğu değerlendirilmelidir.

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 retikülün 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. REVOLADE 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 tıbbi ürün, her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg) daha az sodium içerir, yani temel olarak "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 deneye 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 μ M'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilememiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag 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 yollarla 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 değiştirmedığını 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 immünoglobülinidir. Trombosit sayıları eltrombopag ve ITP tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar kombine halde kullanıldığında trombosit sayılarının önerilen aralık dışına çıkmasının önlenmesi için izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Gıdalarla etkileşim:

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

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

REVOLADE'in gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen Etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Yetişkin ve pediatrik hastalarda immün trombositopeni

REVOLADE'in güvenliliği, yetişkin hastalarda (n=763) tamamlanmış açık etiketli (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ve TRA112940 çalışma verilerine ek olarak, 403 hastaya REVOLADE 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.

REVOLADE'in 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 REVOLADE (n=63) veya plasebo (n=29) almıştır. PETIT (TRA108062) ise 3 kısımlı, birbirleriyle karşılaşmayan hasta gruplarına sahip, açık etiketli ve çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir çalışmadır. Hastalar 2:1 oranında randomize edilmiş ve 7 haftaya kadar REVOLADE (n=44) veya plasebo (n=21) almıştır. Advers reaksiyonların profili, aşağıdaki * ile belirtilen bazı ek advers reaksiyonlar ile birlikte erişkinlerde görülenler ile benzer olmuştur. 1 yaş ve üzerindeki pediatrik ITP hastalarında en yaygın advers reaksiyonlar ($\geq$ %3 ve plasebodan daha yüksek oranda) üst solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, öksürük, pireksi, karın ağrısı, orofarenks ağrısı, diş ağrısı ve rinore.

Yetişkin hastalarda 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 REVOLADE'in etkililiğini ve güvenliliğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmalardır. HCV çalışmalarında güvenlilik popülasyonu, ENABLE 1 (REVOLADE tedavisi n=450, plasebo tedavisi n=232) kısım 2 ve ENABLE 2 (REVOLADE 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, Revolade 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.

Yetişkin hastalarda şiddetli aplastik anemi

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

Advers reaksiyonların listesi:

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği advers reaksiyonlar [yetişkin ITP için çalışmalar (N=763), pediatrik ITP için çalışmalar (N=171), HCV için çalışmalar (N=1.520), SAA için çalışmalar (N=43) ve pazarlama sonrası raporlar] MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Yetişkin ITP çalışmaları (N=763), pediatrik ITP çalışmaları (N=171), SAA çalışmaları (N=43) ve pazarlama sonrası raporlarındaki advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve 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 ($\geq$ 1/10); yaygın ($\geq$ 1/100 ila

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

ITP çalışma popülasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

Yaygın olmayan:	Rektosigmoid kanser
-----------------	---------------------

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık
-----------------	------------------

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

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

Göz hastalıkları

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın:	Kulak ağrısı, vertigo
---------	-----------------------

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

Yaygın:	Derin ven trombozu, hematoma, sıcak basması
Yaygın olmayan:	Embolizm, yüzeysel tromboflebit, yüzde kızarıklık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-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 prurit, peteşi
Yaygın olmayan:	Ürtiker, dermatoz, soğuk terleme, eritem, melanoz, pigmentasyon bozukluğu, deride renk değişikliği, deride ekfoliyasyon

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

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

* Pediatrik ITP'de çok yaygın

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

*** Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği tercihi 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, aksiyete, 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

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*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Peteşi, döküntü, kaşıntı, ürtiker, deri lezyonu, maküler döküntü

Bilinmeyen: Deride renk değişikliği, deri hiperpigmentasyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Eklem ağrısı, uzuvlarda ağrı, kas spazmları

Yaygın: Sırt ağrısı, kas ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Yorgunluk, pireksi, üşüme

Yaygın: Asteni, periferik ödem, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın: Kan kreatin fosfokinaz artışı

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

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Trombotik/tromboembolik olaylar (TEO'lar)

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

Bir plasebo kontrollü çalışmada (n = 288, 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.

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 dekompanasyon (interferon ile kullanım)

Sirozlu kronik HCV'li hastalar alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanasyon riski altında olabilirler. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanasyon (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 dekompanasyon 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 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 pediatrik 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 $\geq 1,5$ xULN olarak bildirilmiştir.

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

Tedavinin kesilmesini takiben trombositopeni

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

Artan kemik iliği retikülin düzeyi

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

Sitogenetik anormallikler

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalar

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni (ITP) çalışmaları

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

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

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

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

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 4 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)
<i>P</i> -değeri ^a	<0,001	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Derece 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
<i>P</i> -değeri ^a	0,012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Derece 2-4) gelişen hastalar, n (%)	44 (33)	32 (53)
<i>P</i> -değeri ^a	0,002	
Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%)	24 (18)	25 (40)
<i>P</i> -değeri ^a	0,001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçtaki tedavisini kesmek veya dozunun azaltmak isteyen hastalar, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
<i>P</i> -değeri ^a	0,016	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

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

Başlangıçta her tedavi grubunda ITP hastalarının %70'inden fazlası herhangi bir kanama (WHO Derece 1-4) ve %20'den fazlası klinik açıdan anlamlı kanama (WHO Derece 2-4) bildirmiştir. Herhangi bir kanama (Derece 1-4) ve klinik açıdan anlamlı kanama bildirilen (Derece 2-4)

hastaların oranı eltrombopag grubunda 6 aylık tedavi periyodu boyunca 15. günden tedavi bitimine kadar başlangıca göre yaklaşık %50 azalmıştır.

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

Tablo 5 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/ μ l 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 6).

Tablo 6 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, başlangıça 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 ile <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 popülasyonu 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 /mikrolitredir.

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 /mikrolitre 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 (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 7). 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 7 **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
<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>						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>MELD skoru^f</i>						
≥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 µg) 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 µg/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/µl ve ENABLE 2 için ≥100.000/µl’dir. ENABLE 1 için 682 hasta antiviral tedavi fazına randomize edilmiştir; ancak 2 hasta antiviral tedavi almadan önce olurlarını 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*=<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.

Şiddetli Aplastik Anemi

Eltrombopag, en az bir önceki immün sistemi baskılayıcı tedavi (IST) sonrasında dirençli trombositopenisi olan ve ≤30.000/mikrolitre trombosit sayısına sahip 43 şiddetli aplastik anemi hastası ile yürütülen tek kolu, tek merkezli, açık etiketli bir çalışmada çalışılmıştır.

Olguların büyük kısmında (33 [%77]), herhangi bir sınıfta IST’a yeterli yanıt olmama şeklinde tanımlanan ‘primer refraktör hastalık’ olduğu kabul edilmiştir. Kalan 10 hastada önceki tedavilere trombosit yanıt yetersizdir. 10’u da önceden en az 2 IST rejimi ile tedavi edilmiş ve %50’si önceden az 3 IST rejimi almıştır. Fanconi anemisi, uygun tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon,

nötrofillerde ≥ 50 paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) klon boyutu tanılarına sahip hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışma başlangıcında medyan trombosit sayısı 20.000/mikrolitre, hemoglobin 8,4 g/dl, mutlak nötrofil sayısı (ANC) $0,58 \times 10^9/l$ ve mutlak retikülosit sayısı $24,3 \times 10^9/l$ olmuştur. Hastaların %86'sı kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonuna, %91'i ise trombosit transfüzyonuna bağımlıdır. Hastaların büyük kısmı (%84) önceden immün sistemi baskılayıcı en az 2 tedavi görmüştür. Üç hastanın çalışma başlangıcında sitogenetik anormalliklerinin olduğu belirlenmiştir.

Birincil sonlanma noktası, 12 haftalık eltrombopag tedavisinden sonra değerlendirilen hematolojik yanıt olmuştur. Hematolojik yanıt, şu kriterlerden bir veya birkaçının karşılanması olarak tanımlanmıştır: 1) trombosit sayılarında başlangıç değerinin üzerinde 20.000/mikrolitre'ye yükselme veya en az 8 hafta süreyle transfüzyon bağımsızlığı ile birlikte stabil trombosit sayımları; 2) hemoglobinde $>1,5g/dl$ artış ya da ardışık 8 hafta boyunca ≥ 4 birim kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonunda azalma; 3) %100 mutlak nötrofil sayısı (ANC) artışı veya $>0,5 \times 10^9/l$ ANC artışı.

Hematolojik yanıt oranı %40 bulunmuş (17/43 hasta; %95 GA 25; 56), bunların büyük çoğunluğu tek gruba yanıt şeklinde olmuş (13/17, %76), ayrıca hafta 12'de iki gruba 3 yanıt ve üç gruba 1 yanıt tespit edilmiştir. Hematolojik yanıt ya da transfüzyondan bağımsızlık gözlenmediği takdirde 16 hafta sonra eltrombopag kesilmiştir. Yanıt veren hastalar çalışmanın uzatma fazında tedaviye devam etmiştir. Çalışmanın uzatma fazına toplam 14 hasta girmiştir. Bu hastaların 9'u çoklu gruba yanıt elde etmiş, 4/9'u tedavide kalmış ve 5'i aşamalı olarak eltrombopag tedavisini kesmiş ve yanıtını sürdürmüştür (medyan takip: 20,6 ay, aralık: 5,7 ila 22,5 ay). Kalan 5 hasta tedaviden ayrılmıştır; 3'ünde neden, 3.ay uzatma çalışması vizitinde relapstur.

Eltrombopag ile tedavi sırasında hastaların %59'u (23/39) trombosit transfüzyonundan bağımsız hale gelmiş (trombosit transfüzyonu olmadan 28 gün) ve %27'si (10/37) RBC transfüzyonundan bağımsız hale gelmiştir (RBC transfüzyonu olmadan 56 gün). Yanıt vermeyen hastalarda trombosit transfüzyonu olmadan geçirilen en uzun süre 27 gün olmuştur (medyan). Yanıt veren hastalarda trombosit transfüzyonu olmadan geçirilen en uzun süre 287 gündür (medyan). Yanıt vermeyen hastalarda RBC transfüzyonu olmadan geçirilen en uzun süre 29 gün olmuştur (medyan). Yanıt veren hastalarda RBC transfüzyonu olmadan geçirilen en uzun süre 266 gün olmuştur (medyan)

Çalışma başlangıcında transfüzyona bağlı olup yanıt veren hastaların %50'den fazlasında hem trombosit hem de RBC transfüzyonu gereksinimlerinde başlangıca göre >80 azalma olmuştur.

Tedaviye dirençli SAA hastaları ile yürütülen devam etmekte olan, randomize olmayan bir faz II, tek kollu, açık etiketli çalışma olan bir destekleyici çalışmanın (Çalışma ELT116826) ön sonuçları tutarlı sonuçlar göstermiştir. Veriler, 6 ayda hastaların %52'si tarafından bildirilen hematolojik yanıtı planlı 60 hastanın 21 ile sınırlıdır. Birden fazla gruba yanıt hastaların %45'i tarafından bildirilmiştir.

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 8).

Tablo 8 ITP’li erişkinlerde kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalaması (%95 güven aralığı)

Eltrombopag dozu, günde bir kez	N	EAA_(0-τ)^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-τ) 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-τ) tahminleri Tablo 9’da çalışılan her doz için sunulmaktadır.

Tablo 9 Kronik HCV’li hastalarda geometrik ortalama (%95 CI) kararlı durum ı eltrombopag farmakokinetik parametreleri

Eltrombopag dozu, günde bir kez	N	EAA_(0-τ) mikrogram.s/mL	C_{maks} 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 CI) olarak sunulmuştur.

EAA_(0-τ) 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). Eltrombopagin insanlara uygulandıktan sonraki mutlak oral biyoyararlanımı bilinmemektedir. Üriner atılım ve feçes ile elimine olan metabolitlere dayalı olarak, 75 mg’lık tek eltrombopag çözeltisi dozunun uygulanmasından sonra ilaç ile ilişkili materyalin oral absorpsiyonunun en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile glukuronik asit, glutatyon veya sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$ 'nın yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. *In vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'in 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 indüklemeyebilir (bkz. Bölüm 4.5).

In vitro çalışmalar eltrombopagın bir OATP1B1 ve BCRP taşıyıcı inhibitörü olduğunu ve eltrombopagın bir klinik ilaç etkileşim çalışmasında OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatin maruziyetini artırdığını göstermektedir (bkz. Bölüm 4.5). Eltrombopag klinik çalışmalarında statinlerin dozunun %50 azaltılması önerilmektedir.

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

In vitro çalışmalar, eltrombopagın organik anyon taşıyıcı polipeptit OATP1B1 için bir substrat olmadığını, ancak bu taşıyıcının bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (IC_{50} değeri 2,7 μ M (1,2 μ g/ml)). *In vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopagın meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü (2,7 μ M IC_{50} değeri (1,2 μ g/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 CI: %45 ila %283) daha yüksek ve orta şiddette karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri yaklaşık %183 (%95 CI: %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).

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 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. Eltrombopagin ≥ 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):

Eltrombopagin 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.

Eltrombopagin pediyatrik ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

Tablo 10 ITP'li pediyatrik hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri (günde bir kez 50 mg doz rejimi)

Yaş	Cmaks ($\mu\text{m}/\text{ml}$)	$EAA_{(0-\tau)}$ ($\mu\text{m}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)
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, süten kesme dönemi öncesindeki yavru sıçanlarda tolere edilmeyen dozlarda, EAA bazında 75 mg/gün dozunda pediatrik ITP hastalarındaki maksimum insan klinik maruziyetinin 9 katı maruziyette oküler opasiteler gözlenmiştir (histoloji yapılmamıştır.). Diğer yandan, EAA bazında pediatrik ITP hastalarındaki beşeri klinik maruziyetin 5 katı düzeyindeki tolere edilen dozlarda yavru sıçanlarda kataraktlar gözlenmemiştir. Katarakt yetişkin köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (EAA'ya göre insanlardaki 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediatrik ITP 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 karsinogenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. En düşük dozda maruziyet, EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediatrik ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katında 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, pediatrik 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, pediatrik 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 pediatrik 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 pediatrik 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 pediatrik 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 pediatrik 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.

Karsinogenisite 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 pediatrik 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). *In vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında <3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopag'ın insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadığını düşündürmektedir.

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 fertilitasını, 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 fertilitate 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 fertilitateyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F1 sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Fototoksiste

In vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksiste riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksiste (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 toksiste (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 pediatrik ITP hastalarında eltrombopag ile daha büyük bir toksisite riskini düşündürecek bulgular bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Magnezyum stearat
Mannitol (E421)
Mikrokristalin sellüloz
Povidon (K30)
Sodyum nişasta glikolat
Hipromelloz
Makrogol 400 (polietilen glikol 400)
Polisorbat 80
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

36 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

REVOLADE 25 mg film kaplı tablet, AL/AL blisterler içerisinde 14 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

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27
Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi: 16.10.2019

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ