KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

TROTRAG 75 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:
Her film kaplı tablet 75 mg eltrombopaga eşdeğer 95,69 mg eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.
Pembe renkli, yuvarlak, bikonveks film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

TROTRAG, kronik hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu olan yetişkin hastalarda, trombositopeninin tedavisinde endikedir; burada trombositopeninin derecesi, optimal interferon bazlı tedavinin başlatılmasını engelleyen veya sürdürme yeteneğini sınırlayan ana faktördür (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 tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve bu kişinin gözetiminde uygulanmalıdır.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayılarının normale çekilmesi değildir. Oral süspansiyon için toz, tablet formülasyonundan daha yüksek eltrombopag maruziyetine yol açabilir (Bkz. Bölüm 5.2). Oral süspansiyon formülasyonları için tablet ile toz arasında geçiş yaparken, trombosit sayıları 2 hafta boyunca haftalık olarak izlenmelidir.

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni

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

6 ve 17 yaş arası pediyatrik ve erişkin popülasyon

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

1-5 yaş arası pediyatrik popülasyon

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

Takip ve doz ayarlaması

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

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

Tablo 1. ITP hastalarında Eltrombopag dozunun ayarlanması

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

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

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

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

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

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

Hastalar periyodik olarak klinik açıdan değerlendirilmeli ve tedaviye devam edilmesi kararı tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak verilmelidir. Tedavinin kesilmesiyle trombositopeninin yeniden ortaya çıkması olasıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Kronik hepatit C (HCV) ile ilişkili trombositopeni
Eltrombopag antiviraller ile kombinasyon halinde verildiğinde, ilgili güvenlik bilgilerinin veya kontrendikasyonların kapsamlı ayrıntıları için birlikte uygulanan ilgili tıbbi ürünlerin kısa ürün bilgilerine atıfta bulunulmalıdır.

Klinik çalışmalarda, trombosit sayıları genellikle eltrombopag başladıktan sonraki 1 hafta içinde artmaya başlamıştır. Eltrombopag tedavisinin amacı, klinik uygulama önerilerine uygun olarak antiviral tedaviyi başlatmak için gereken minimum trombosit sayısını elde etmek olmalıdır. Antiviral tedavi sırasında tedavinin amacı, trombosit sayısını kanama komplikasyonları riskini önleyecek bir seviyede, normalde 50.000-75.000/mikrolitre civarında tutmak olmalıdır. >75.000/mikrolitre trombosit sayısından kaçınılmalıdır. Hedeflere ulaşmak için gerekli olan en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır. Doz ayarlamaları, trombosit sayısı yanıtına göre yapılır.

İlk doz rejimi
Eltrombopag günde bir kez 25 mg dozunda başlatılmalıdır. Doğu/Güneydoğu-Asya kökenli HCV hastaları veya hafif karaciğer yetmezliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekli değildir (Bkz. Bölüm 5.2).

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

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

Günde bir kez 100 mg eltrombopag dozu aşılmamalıdır.

Tablo 2. Antiviral tedavi sırasında HCV hastalarında eltrombopag dozunun ayarlanması

Trombosit sayısı	Doz ayarı veya yanıt
En az 2 haftalık tedaviyi takiben <50.000/mikrolitre	Günlük doz 25 mg'lık artışlarla en fazla 100 mg/gün dozuna yükseltilmelidir.
≥50.000/mikrolitre ila ≤100.000/mikrolitre	Peginterferon dozunun azaltılmasını önlemek için gereken en düşük eltrombopag dozu kullanılmalıdır.
>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, her gün 25 mg dozla yeniden başlanması düşünülmelidir.

◆Antiviral tedavinin başlangıcında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle eltrombopag dozunu ani olarak azaltmaktan kaçınılmalıdır.

Tedaviye son verme

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

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

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

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

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

Kronik HCV ve hafif karaciğer yetmezliği (Child-Pugh skoru ≤6) olan trombositopenik hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Kronik HCV 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.

Hepatik dekompanzasyon ve tromboembolik olaylar (TEO'lar), invaziv prosedür için hazırlanırken veya antiviral tedavi gören HCV hastalarında eltrombopag ile tedavi edilen ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan intrombositopenik hastalar dahil olmak üzere advers olaylar için artmış bir risk vardır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

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

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş ve üzeri ITP'li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur ve 85 yaş üzerindeki ITP hastalarında 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 hastalarında eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Doğu/ Güneydoğu- Asyalı Hastalar:
Karaciğer yetmezliği olanlar dahil olmak üzere Doğu/Güneydoğu-Asya kökenli yetişkin ve pediyatrik hastalar için eltrombopag günde bir kez 25 mg doz ile başlanılmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

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

4.3. Kontrendikasyonlar
TROTRAG, eltrombopag veya yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Düşük albümin seviyeleri ≤35 g/1 veya son evre karaciğer hastalığı (MELD) skoru ≥10 ile tanımlandığı gibi, ilerlemiş kronik karaciğer hastalığı olan trombositopenik HCV hastalarında interferon bazlı tedavi ile kombinasyon halinde eltrombopag ile tedavi edildiğinde potansiyel olarak ölümcül hepatik dekompanzasyon ve tromboembolik olaylar dahil olmak üzere advers reaksiyonlar olarak artmış risk vardır. Ek olarak, plasebo ile karşılaştırıldığında kalıcı virolojik yanıt (SVR) elde etme oranı açısından tedavinin faydaları, grubun geneline kıyasla bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤35 g/1 olanlarda) azdı. Bu hastalarda eltrombopag tedavisi, yalnızca ilerlemiş HCV tedavisinde deneyimli hekimler tarafından ve yalnızca trombositopeni riskleri veya antiviral tedavinin durdurulması müdahaleyi gerektirdiğinde başlatılmalıdır. Tedavinin klinik olarak endikasyonu olduğu düşünülürse, bu hastaların yakından izlenmesi gerekir.

<u>Doğrudan etkili antiviral ajanlarla kombinasyon</u>
Kronik hepatit C enfeksiyonunun tedavisi için onaylanmış doğrudan etkili antiviral ajanlarla kombinasyon halinde güvenlik ve etkililik belirlenmemiştir.

<u>Hepatotoksisite riski:</u>
Eltrombopag uygulaması hayati risk taşıyabilecek anormal karaciğer fonksiyonu ve şiddetli hepatotoksisiteye neden olabilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir. Eltrombopag; UGT1A1 ve OATP1B1'i inhibe eder, bu da dolaylı hiperbilirubinemiye yol açabilir. Eğer bilirubin seviyeleri yükseldiyse fraksiyonasyona bakılmalıdır. Üç ila beş günde bir test tekrarlanarak anormal serum karaciğer testleri değerlendirilmelidir. Anomaliler doğrulanırsa serum karaciğer testleri söz konusu anomaliler geçene, stabil hale gelene veya bazal değerlere dönene kadar izlenmelidir. ALT

düzeyleri yükselirse (karaciğer fonksiyonu normal hastalarda normalin üst sınırının [xULN] ≥3 katına çıkarsa veya tedavi öncesinde transaminazlarında yükselmeler olan hastalarda başlangıç değerinin ≥3 katı ya da >5x ULN (hangisi daha düşükse) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:

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

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

Hepatik dekompanzasyonu (interferon ile birlikte kullanım):
Kronik hepatit C hastalarında hepatik dekompanzasyon: Albümin düzeyleri düşük olan (≤35 g/1) veya başlangıçta (MELD) skoru ≥10 olan hastalarda izleme gereklidir.

Karaciğer sirozu olan kronik HCV hastaları, alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanzasyon riski altında olabilir. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan iki kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanzasyon (asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit), eltrombopag kolunda (%11) plasebo kolundan (%6) daha sık meydana gelmiştir. Albümin düzeyi düşük (≤35 g/1) veya başlangıçta MELD skoru≥10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompanzasyon riski ve ölümcül bir olumsuz olay riskinde artış vardı. Ek olarak, plaseboya kıyasla SVR'ye ulaşma oranı açısından tedavinin faydaları, bu hastalarda (özellikle taban çizgisi albümini ≤35 g/1 olanlarda), grubun geneline kıyasla azdı. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak beklenen yararlar ile riskler dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar, hepatik dekompanzasyon belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Tedaviyi sonlandırma kriterleri için ilgili interferon kısa ürün bilgilerine başvurulmalıdır. Hepatik dekompanzasyon için antiviral tedavi kesilirse eltrombopag kesilmelidir.

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar:
İnterferon bazlı tedavi alan trombositopenik HCV hastalarında yapılan kontrollü çalışmalarda (n=1.439), eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastanın 38'inde (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastanın 6'sında (%1) TEO görülmüştür. Bildirilen trombotik/tromboembolik komplikasyonlar hem venöz hem de arteriyel olayları içermektedir. TEO'ların çoğu ciddi değildir ve çalışmanın sonunda çözülmüştür. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en yaygın TEO idi (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2'ye karşı plasebo için <%1). Tedavi başlangıcı ile

TEO olayı arasında belirli bir zamansal ilişki gözlenmemiştir. Düşük albümin seviyeleri (≤35 g/l) veya MELD ≥10 olan hastalarda, albümin seviyeleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEO riski vardı; ≥60 yaşındaki hastalarda daha genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski vardı. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak beklenen yararlar ile riskler dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra verilmelidir. 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 invazif prosedürlere hazırlık aşamasında kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda trombositopeni tedavisi için endike değildir.

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

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

<u>Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama:</u>
Eltrombopag ile tedavi kesildikten sonra ITP hastalarında trombositopeninin 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 eltrombopag tedavisinin kesilmesinin ardından ciddi ve ölümcül vakalar da dahil olmak üzere daha yüksek bir gastrointestinal kanama insidansı bildirilmiştir. Tedavinin kesilmesinin ardından hastalar, gastrointestinal kanamanın herhangi bir belirti veya semptomu açısından izlenmelidir.

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

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

Mevcut Miyelodisplastik Sendromun (MDS) progresyonu:
TPO-R agonistlerinin MDS gibi mevcut hematolojik malignitelerin progresyonunu uyarabileceklerine dair teorik bir endişe vardır. TPO-R agonistleri 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 tanısı, trombositopeni ile başvuran diğer klinik varlıkların dışlanmasıyla doğrulanmalıdır, özellikle MDS tanısı dahil edilmemelidir. Hastalık ve tedavi süresince, başta 60 yaşın üzerindeki hastalar, sistemik semptomları olanlar veya periferik blast hücrelerde artış gibi anormal işaretleri olan hastalarda olmak üzere, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapmak düşünülmelidir.

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

Oküler değişiklikler:
Kemirgenlerde eltrombopag ile yapılan toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Kontrollü çalışmalarda, interferon tedavisi alan HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439), eltrombopag grubunun %8'inde ve plasebo grubunun %5'inde önceden var olan bazal katarakt(lar)ın ilerlemesi veya yeni katarakt vakaları bildirilmiştir. İnterferon, ribavirin ve eltrombopag (eltrombopag grubunun %2'si ve plasebo grubunun %2'si) alan HCV hastalarında çoğunlukla Derece 1 veya 2 olan retina kanamaları bildirilmiştir. Hemorajiler retina (preretinal) yüzeyinde, retina altında (subretinal) veya retinal dokuda oluşur. Hastaların rutin oftalmolojik izlenmesi önerilmektedir.

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

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Eltrombopagın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:
Beş gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatinin 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin C_{maks} değerini %103 (%90 GA: %82-126) ve $EAA_{0-\infty}$ değerini %55 (%90 GA: %42-69) artırmıştır. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu 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.

Sitokrom P450 substratları:
İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (100 μM'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilememiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanımı insanlarda 1A2 (Örn. kafein), 2C19 (Örn. omeprazol), 2C9 (Örn. flurbiprofen) veya 3A4 (Örn. midazolam) için prob substratların metabolizmasını inhibe etmemiş veya indüklememiştir. Eltrombopag ve CYP450 substratları birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir (Bkz. Bölüm 5.2).

HCV proteaz inhibitörleri
Eltrombopag, telaprevir veya boseprevir ile birlikte uygulandığında doz ayarlaması gerekli değildir. Her 8 saatte bir telaprevir 750 mg ile 200 mg tek doz eltrombopagın birlikte uygulanması, plazma telaprevir maruziyetini değiştirmedi.

Her 8 saatte bir 800 mg boseprevir ile 200 mg tek doz eltrombopagın birlikte uygulanması plazma boseprevir $EAA_{(0-t)}$'yı değiştirmemiş, ancak C_{maks}'ı %20 arttırmış ve C_{min}'i %32 azaltmıştır. C_{min}'deki azalmanın klinik önemi belirlenmemiştir, HCV'nin baskılanması için artan klinik ve laboratuvar izlemesi 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_{inf} değerlerini sırasıyla %25 ve %18 oranında azaltmıştır. 600 mg siklosporinin birlikte uygulanması ise eltrombopagın C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %39 ve %24 oranında azaltmıştır. Tedavi sırasında hastanın trombosit sayısına dayalı olarak eltrombopag doz ayarlamasına izin verilmektedir (Bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopag, siklosporin ile birlikte uygulandığında trombosit sayısı 2-3 hafta süreyle en az haftada bir kontrol edilmelidir. Trombosit sayısına dayalı olarak eltrombopag dozunun yükseltilmesi gerekebilir.

Polivalan katyonlar (şelasyon):
Eltrombopag demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi polivalan katyonları şelatlamaktadır. Tek doz eltrombopag 75 mg ile bir polivalan katyon içeren antiasitin (1524 mg alüminyum hidroksit 1425 mg magnezyum karbonat) birlikte uygulanımı eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değerini %70 (%90 GA: %64-76) ve C_{maks} değerini %70 (%90 GA: %62-76) azaltmıştır. Şelasyona bağlı olarak eltrombopag emiliminde anlamlı düşüşün önlenmesi için

eltrombopag; antiasitler, süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünler ile bu tür ilaçlardan eltrombopag en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

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_{inf} değerinde %17 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (%90 GA: %6,6-26,6). Bu nedenle eltrombopag ve lopinavir/ritonavir birlikte uygulanırsa dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir tedavisine başlandığı veya bu tedavi kesildiğinde eltrombopag dozunun uygun şekilde korunmasının sağlanması amacıyla trombosit sayısı yakından izlenmelidir.

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

HCV proteaz inhibitörleri
Bir ilaç-ilaç farmakokinetik etkileşim çalışmasının sonuçları, her 8 saatte bir tekrar doz 800 mg boseprevir veya her 8 saatte bir 750 mg telaprevirin tek doz 200 mg eltrombopag ile birlikte uygulanmasının plazma eltrombopag maruziyetini klinik olarak önemli ölçüde değiştirmediğini göstermektedir.

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

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

eltrombopag maruziyetini değiştirecek klinik olarak anlamlı bir etki yaratmamıştır (Bkz. Bölüm 4.2).

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

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

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

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

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

TROTRAG'ın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Eltrombopagın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, eltrombopagın süte geçtiğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da TROTRAG tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve TROTRAG tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
İnsandakine benzer maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Diğer yandan, insanlar için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır (Bkz. Bölüm 5.3).

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

4.8. İstenmeyen Etkiler
Güvenlilik profilinin özeti:
Yetişkin ve pediyatrik hastalarda immün trombositopeni
Eltrombopagın güvenliği, tamamlanmış açık etiketli (n=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ve TRA112940 çalışma verilerine ek olarak, 403 hastaya eltrombopag ve 179 hastaya plasebonun uygulandığı birleştirilmiş çift kör, plasebo kontrollü TRA100773A ve B, TRA102537 (RAISE) ve TRA113765 çalışmalarında değerlendirilmiştir (n=763). 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 ve artan alanin aminotransferazı ve sırt ağrısı içermektedir.

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

solunum yolu enfeksiyonu, nazofarenjit, öksürük, ateş, karın ağrısı, ağız-yutak ağrısı, diş ağrısı ve rinore.

Yetişkin hastalarda HCV enfeksiyonu ile trombositopeni

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, eltrombopag ile tedavi edilen 715) ve ENABLE 2 (TPL108390 n=805), antiviral tedaviye başlamaya uygun olan HCV enfeksiyonu olan trombositopenik hastalarda eltrombopagın etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmalardır. HCV için çalışmalarda güvenlilik popülasyonu, ENABLE 1 (eltrombopag tedavisi n=450, plasebo tedavisi n=232) ve ENABLE 2 (eltrombopag tedavisi n=506, plasebo tedavisi n=252) bölüm 2 sırasında çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize hastalardan oluşmaktadır. Hastalar, aldıkları tedaviye göre analiz edilir (toplam güvenli çift-kör popülasyon, eltrombopag n=955 ve plasebo n=484). Belirlenen en önemli ciddi advers reaksiyonlar hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylardır. Hastaların en az %10'unda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar arasında baş ağrısı, anemi, iştah azalması, öksürük, bulantı, ishal, hiperbilirubinemi, alopesi, kaşıntı, miyalji, ateş, yorgunluk, grip benzeri hastalık, halsizlik, titreme ve ödem yer almaktadır.

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği yan etkiler [yetişkin ITP için çalışmalar (n=763), pediyatrik ITP için çalışmalar (n=171), HCV için çalışmalar (n=1.520) ve pazarlama sonrası raporlar] MedDRA vücut organ sistem sınıflandırması ve görülme sıklığına göre liste halinde sunulmaktadır. Kullanılan sıklık kategorileri aşağıdaki şekilde tanımlanmıştır:

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

ITP çalışma popülasyonu:

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Nazofarenjit*, üst solunum yolu enfeksiyonu*

Yaygın : Farenjit, grip, oral herpes, pnömoni, sinüzit, tonsillit, solunum yolu enfeksiyonu, diş eti iltihabı

Yaygın olmayan : Deri enfeksiyonu

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

Yaygın olmayan : Rektosigmoid kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Anemi, eozinofili, lökositoz, trombositopeni, azalan hemoglobin, azalan lökosit sayısı

Yaygın olmayan : Anizositoz, hemolitik anemi, miyelositoz, artan bant nötrofil sayımı, miyelosit varlığı, artan trombosit sayısı, artan hemoglobin

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Yaygın olmayan : Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme bozuklukları
Yaygın : Hipokalemi, iştahta azalma, kan ürik asit düzeyinde artış
Yaygın olmayan : Anoreksi, gut, hipokalsemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın : Uyku bozukluğu, depresyon
Yaygın olmayan : Çevreye duyarsızlık, duygu durum değişikliği, sık ağlama

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın : Karıncalanma, dokunma hissinde azalma, uyuklama, migren
Yaygın olmayan : Titreme, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi, auralı migren, periferik nöropati, periferik duyusal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

Göz hastalıkları
Yaygın : Göz kuruluğu, bulanık görme, gözde ağrı, görmede azalma
Yaygın olmayan : Göz merceğinde bulanıklaşmanın belirli türleri, astigmatizm, kortikal katarakt, artan lakrimasyon, retinal hemoraji, retina pigment epitel bozukluğu, görme yetmezliği, anormal görme keskinliği testleri, göz kapağı iltihabı, kuru kornea ve konjonktiva iltihabı

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın : Kulak ağrısı, vertigo

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

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

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın : Öksürük*

Yaygın : Ağız-yutak 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, karında gaz ve şişkinlik
*Pediyatrik ITP'de çok yaygın
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

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

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın : Miyalji, kas spazmı, kemik ağrısı, sırt 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

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

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın : Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Ateş*, göğüs ağrısı, halsizlik

*Pediyatrik ITP'de çok yaygın

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

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, grip, oral herpes

Yaygın olmayan : Gastroenterit, farenjit

İyi huylu, kötü huylu ve tanımlanmamış neoplazmalar (kistler ve polipler dahil)

Yaygın : Hepatik neoplazm kötü huylu

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Anemi

Yaygın : Lenfopeni

Yaygın olmayan : Hemolitik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : İştah azalması

Yaygın : Hiperglisemi, anormal kilo kaybı

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın : Depresyon, anksiyete, uyku bozukluğu

Yaygın olmayan : Konfüzyon, ajitasyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı

Yaygın : Baş dönmesi, dikkat bozukluğu, disguzi, hepatik ensefalopati, uyuşukluk, hafıza bozukluğu, karıncalanma

Göz hastalıkları

Yaygın : Katarakt, retina eksüdaları, kuru göz, oküler sarılık, retina kanaması

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın : Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın : Çarpıntı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın : Öksürük

Yaygın : Dispne, orofaringeal ağrı, efor dispnesi, prodüktif öksürük

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Mide bulantısı, ishal

Yaygın : Kusma, asit, karın ağrısı, üst karın ağrısı, dispepsi, ağız kuruluğu, kabızlık, karın şişliği, diş ağrısı, stomatit, gastroözofagal reflü hastalığı, hemoroid, karın rahatsızlığı, yemek borusu varisleri

Yaygın olmayan : Özofagus varislerinde kanama, gastrit, aftöz stomatit

Hepatobilier hastalıkları

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, alopesi

Yaygın olmayan : Cilt lezyonu, ciltte renk değişikliği, ciltte hiperpigmentasyon, gece terlemesi

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın : Miyalji

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın	: Ateş, yorgunluk, grip benzeri hastalık, halsizlik, titreme
Yaygın	: Sinirlilik, ağrı, halsizlik, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ödem, periferik ödem
Yaygın olmayan	: Enjeksiyon yerinde kaşıntı, enjeksiyon yerinde kızarıklık, göğüste rahatsızlık

Araştırmalar

Yaygın	: Kan bilirubini artışı, kilo kaybı, lökosit sayısı azalışı, hemoglobin azalışı, nötrofil sayısı azalışı, uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) artışı, aktive parsiyel tromboplastin zamanı uzaması, kan şekeri artışı, kan albümini azalışı
Yaygın olmayan	: Elektrokardiyogram QT uzaması

[†]Tercih edilen terimler oligüri, böbrek yetmezliği ve böbrek bozukluğu ile gruplandırılmış terim

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

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

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

HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastanın 38'inde (%4) TEO ve plasebo grubundaki 484 hastanın 6'sında (%1) TEO görülmüştür. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en yaygın TEO idi (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2'ye karşılık plasebo için <%1) (Bkz. Bölüm 4.4). Düşük albümin seviyeleri (≤35 g/l) veya MELD ≥10 olan hastalarda, albümin seviyeleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEO riski vardı; ≥60 yaşındakilerde daha genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO riski vardı.

Hepatik dekompanzasyon (interferon ile birlikte kullanılır)
Sirozu olan kronik HCV hastaları, alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompanzasyon riski altında olabilir. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompanzasyon (asit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) plasebo koluna (%6) kıyasla eltrombopag kolunda (%11) daha sık bildirilmiştir. Başlangıçta düşük albümin düzeyleri (≤35 g/l) veya MELD skoru ≥10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompanzasyon riski ve ölümcül yan etki riskinde artış vardı. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak beklenen yararlar ile riskler dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra verilmelidir. Bu özelliklere sahip hastalar, hepatik dekompanzasyon belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Bu bulguların çoğunlukla hafif (Derece 1-2), geri dönüşlü olduğu ve karaciğer fonksiyon bozukluğuna işaret edecek klinik olarak anlamlı semptomların eşlik etmediği belirlenmiştir. Kronik ITP'li erişkinlerde yapılan plasebo kontrollü 3 çalışma genelinde plasebo grubunda 1 hasta ve eltrombopag grubunda 1 hasta 4. derece karaciğer testi anormalliği yaşamıştır. Kronik ITP'li pediyatrik hastalardaki (1-17 yaş arası) iki plasebo kontrollü çalışmada, ALT ≥3xULN eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %4,7 ve %0'ında bildirilmiştir.

HCV, ALT veya AST ≥3xULN hastalarında yapılan 2 kontrollü klinik çalışmada, eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %34 ve %38'inde bildirilmiştir. Peginterferon/ribavirin tedavisi ile kombinasyon halinde eltrombopag alan çoğu hasta, indirekt hiperbilirubinemi yaşayacaktır. Genel olarak, eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %76 ve %50'sinde toplam bilirubin ≥1,5xULN bildirilmiştir.

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

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

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

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

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler, diğer sistemik hemostatikler
ATC kodu: B02BX05.

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

Klinik etkililik ve güvenlilik
Klinik çalışmalar
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. Devam eden açık etiketli, kontrollü olmayan çalışma TAPER (CETB115J2411), ilk kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya relaps gösteren yetişkin ITP hastalarında tedavinin kesilmesinden sonra eltrombopagın sürekli remisyon sağlama yeteneğini değerlendirir. Bu çalışmada 105 ITP hastasına tanıdan itibaren geçen zamandan bağımsız olarak eltrombopag uygulandı.

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

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

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

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

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

Tablo 3. RAISE çalışmasındaki sekonder etkililik bulguları

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

[a] - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

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

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

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

Tablo 4. TRA100773B çalışmasındaki etkililik bulguları

	Eltrombopag n=74	Plasebo n=38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkinlik 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 (DSÖ Sınıf 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 ortalama 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, 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 EXTEND (TRA105325) uzatma çalışmasında eltrombopag 302 hastaya uygulanmış, 218 hasta 1 yılı, 180 hasta 2 yılı, 107 hasta 3 yılı, 75 hasta 4 yılı, 34 hasta 5 yılı ve 18 hasta 6 yılı tamamlamıştır. Medyan başlangıç trombosit sayısı, eltrombopag uygulamasından önce 19.000/ mikrolitre olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 ve 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.

TAPER (CETB115J2411): Bu açık etiketli faz II çalışması, tanıdan bu yana geçen zamandan bağımsız olarak ilk kortikosteroid yetmezliğinin ardından eltrombopag ile tedavi edilen ITP hastalarını içerir. Çalışmaya, günde bir kez 50 mg eltrombopag veya Doğu/Güneydoğu-Asya kökenli hastalar için günde bir kez 25 mg tedavisine başlayan 105 hasta alındı. Eltrombopag dozu, trombosit sayısının ≥100.000/mikrolitre olması hedefiyle, tedavi süresince bireysel trombosit sayımlarına göre ayarlanmıştır.

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

9.haftaya kadar en az bir kez trombosit sayısı >50.000/mikrolitre olarak tanımlanan trombosit sayısı yanıtı, yeni tanı konan hastaların %82'sinde (%95 GA: %66-92) elde edildi (ITP süresi <3 ay), %94 (%95 GA: %73-100) ve %94 (%95 GA: %70-100) kalıcı ITP hastalarında (ITP süresi sırasıyla 3 ila <6 ay ve 6 ila <12 ay).

Yeni tanı konmuş ve kalıcı ITP hastalarında 9. haftaya kadar en az bir kez >100.000/mikrolitre trombosit sayısı olarak tanımlanan tam yanıt oranı %69 ila %78 arasında değişmiştir. Çalışmaya alınan ilk 6 ay boyunca ardışık 8 değerlendirmeden en az 6'sında trombosit sayısı ≥50.000/mikrolitre olarak tanımlanan dayanıklı trombosit sayısı yanıt oranı, yeni tanı almış ve kalıcı ITP hastalarında %69 ile %83 arasında değişmiştir.

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

Eltrombopagın güvenliği, tüm ITP kategorilerinde tutarlıdır. Bilinen güvenlik profiliyle uyumludur.

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 [%95 GA: 2,3-140,9] p <0,001) bu durum üç yaş grubunda da benzer bulunmuştur (Tablo 5).

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

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

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 (DSÖ Sınıf 1-4). Hafta 12'de herhangi bir kanama bildiren eltrombopag hastalarının oranı, başlangıca göre yarı yarıya azalmıştır (%36). Diğer yandan hafta 12'de plasebo hastalarının %55'i herhangi bir kanama bildirmiştir.

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

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

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

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

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

Temel hastalık özellikleri her iki çalışmada da benzer ve kompanse sirozlu HCV hasta popülasyonuyla tutarlıdır. Hastaların çoğunluğu HCV genotip 1'dir (%64) ve köprü oluşturan fibroz/siroz vardır. Hastaların %31'i, başta pegile interferon artı ribavirin olmak üzere önceden HCV tedavileri ile tedavi edilmiştir. Ortalama taban trombosit sayısı her iki tedavi grubunda 59.500/mikrolitre idi: çalışmaya alınan hastaların sırasıyla %0,8, %28 ve %72'sinde trombosit sayıları <20.000/mikrolitre, <50.000/mikrolitre ve ≥50.000/mikrolitre dir.

Çalışmalar iki aşamadan oluşmaktadır - antiviral tedavi öncesi faz ve antiviral tedavi fazı. Antiviral tedavi öncesi fazda, trombosit sayısını ENABLE 1 için ≥90.000/mikrolitreye ve ENABLE 2 için ≥100.000/ mikrolitre 'ye çıkarmak için hastalara açık etiketli eltrombopag verilmiştir. Hedef trombosit sayısına ulaşmak için medyan süre ≥90.000/mikrolitre (ENABLE 1) veya ≥100.000/mikrolitre (ENABLE 2) 2 haftadır.

Her iki çalışma için birincil etkililik son noktası, planlanan tedavi periyodunun tamamlanmasından 24 hafta sonra saptanabilir HCV-RNA'sı olmayan hastaların yüzdesi olarak tanımlanan sürekli virolojik yanıttır (SVR).

Her iki HCV çalışmasında da, plasebo ile tedavi edilenlere kıyasla (n=65, %13) eltrombopag ile tedavi edilen hastaların önemli ölçüde daha büyük bir oranı (n=201, %21) KVY elde etmiştir (Bkz. Tablo 6). SVR'ye ulaşan hastaların oranındaki iyileşme, randomizasyon katmanlarındaki (başlangıç trombosit sayıları (<50.000 - >50.000), viral yük (<800.000 IU/ml - ≥800.000 IU/ml) ve genotip) tüm alt gruplarda tutarlıdır (2/3'e karşı 1/4/6)).

Tablo 6. ENABLE 1 ve ENABLE 2'de HCV hastalarında virolojik yanıt

	Birleştirilmiş veriler		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[b]**	
Hedef trombosit sayısına ulaşan ve antiviral tedaviye başlayan hastalar [c]	1.439/1.520 (%95)		1.439/1.520 (%95)		1.439/1.520 (%95)	
	Eltrombopag	**Plasebo**	**Eltrombopag**	**Plasebo**	**Eltrombopag**	**Plasebo**
Antiviral tedavi aşamasına giren toplam hasta sayısı	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	Virolojik yanıta ulaşan hasta yüzdesi					
Genel SVR[d]	21	13	23	14	19	13
HCV RNA Genotipi						
Genotip 2/3	35	25	35	24	34	25
Genotip 1/4/6[e]	15	8	18	10	13	7
Albümin seviyeleri[f]						
≤35g/l	11	11				
>35g/l MELD puanı[f]	25	16				
≥10	18	10				
<10	23	17				

[a] Peginterferon alfa-2a (genotip 1/4/6 için 48 hafta boyunca haftada bir kez 180 µg; genotip 2/3 için 24 hafta) ve ribavirin (oral olarak 2 doza bölünmüş olarak günde 800 ila 1200 mg) ile kombinasyon halinde verilen eltrombopag

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

[c] Hedef trombosit sayısı ENABLE 1 için ≥90.000/µl ve ENABLE 2 için ≥100.000/µl idi. ENABLE 1 için 682 hasta antiviral tedavi fazına randomize edildi; ancak 2 hasta daha sonra antiviral tedavi almadan önce onayını 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 analizleri

Çalışmaların diğer ikincil bulguları şunları içermektedir: plaseboya kıyasla eltrombopag ile tedavi edilen önemli ölçüde daha az hasta antiviral tedaviyi erken bırakmıştır (%45'e karşı %60, p<0,0001). Eltrombopag alan hastaların daha büyük bir oranı, plaseboya kıyasla herhangi bir antiviral doz azaltımı gerektirmedi (%45'e karşı %27). Eltrombopag tedavisi, peginterferon doz azaltımlarını erteledi ve sayısını azalttı.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TRA100773A ve TRA100773B çalışmalarındaki 88 hastada elde edilen plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri bir popülasyon PK analizindeki 111 sağlıklı erişkin denekte elde edilen veriler ile birleştirilmiştir. ITP hastaları için plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{maks} hesaplamaları sunulmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. ITP'li erişkinlerde kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalaması (%95 güven aralığı)

Eltrombopag Dozu, günde bir kez	**n**	**$EAA_{(0-t)}$[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 $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks}

Faz III çalışmaları TPL103922/ENABLE 1 ve TPL108390/ENABLE 2'ye kayıtlı HCV'li 590 hastadan toplanan plazma eltrombopag konsantrasyonu-zaman verileri, faz II çalışması TPL102357'ye kayıtlı HCV'li hastalardan ve bir popülasyon PK analizindeki sağlıklı yetişkin deneklerden alınan verilerle birleştirilmiştir. Faz III çalışmalarına dahil edilen HCV'li hastalar için Plazma eltrombopag C_{maks} ve $EAA_{(0-t)}$ tahminleri, incelenen her doz için Tablo 8'de sunulmaktadır.

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

Eltrombopag dozu, günde bir kez	**n**	**$AUC_{(0-t)}$ (mikrogram.h/ml)**	**C_{maks}[a] , mikrogram/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 olarak sunulmuştur (%95 GA).
$EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks} her hasta için verilerdeki en yüksek dozda popülasyon PK post-hoc tahminlerine dayalıdır.

Emilim:
Eltrombopag oral uygulamadan 2 ila 6 saat sonra meydana gelen bir doruk konsantrasyon ile emilmektedir. Eltrombopag ile eş zamanlı olarak antiasitler ve süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünlerin uygulanması eltrombopag maruziyetini anlamlı şekilde azaltmaktadır (Bkz. Bölüm 4.2). Yetişkinlerde yapılan bir bağıl biyoyararlanım çalışmasında, oral süspansiyon için eltombopag tozu, film kaplı tablet formülasyonundan %22 daha yüksek $EAA_{(0-t)}$ sağlamıştır. Eltrombopagın insanlara uygulandıktan sonraki mutlak oral biyoyararlanımı bilinmemektedir. Üriner atılım ve feçes ile elimine olan metabolitlere dayalı olarak, 75 mg'lık tek eltrombopag çözeltisi dozunun uygulanmasından sonra ilaç ile ilişkili materyalin oral absorbsiyonunun en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

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

Biyotransformasyon:
Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile glukuronik asit, glutatyon veya sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$'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 izoenzimler olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu izoenzimler olarak

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

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

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

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
İnsanlarda uygulandıktan sonra eltrombopag mutlak oral biyoyararlanımı gösterilmemiştir. Üriner atılım ve feçeste elimine edilen metabolitlere göre 75 mg eltrombopag çözeltisinin tek

doz olarak uygulanmasını takiben ilaç ile ilişkili materyalin oral biyoyararlanımının en az %52 olduğu hesaplanmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ 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.

Tekrarlanan uygulamayı takiben eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki karaciğer yetmezliğinin etkisi, 28 sağlıklı yetişkin ve karaciğer yetmezliği olan 714 hastada (HCV'li 673 hasta ve diğer etiyolojiye bağlı kronik karaciğer hastalığı olan 41 hasta) bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. 714 hastanın 642'si hafif karaciğer yetmezliği, 67'si orta derecede karaciğer yetmezliği ve 2'si şiddetli karaciğer yetmezliğidir. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ değerleri yaklaşık %111 daha yüksektir (%95 GA: %45-283) ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ değerleri yaklaşık %183 daha yüksektir (%95 GA:%90-459).

Bu nedenle eltrombopag, beklenen yarar portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında (Child-Pugh skoru $\geq$5) kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). HCV'li hastalar için günde bir kez 25 mg'lık bir dozda eltrombopag başlatılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2).

Irk:
Doğu-Asya ırkının eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (31 Doğu-Asyalı) ve 88 ITP hastasında (18 Doğu-Asyalı) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre Doğu-Asyalı ITP hastalarında temelde Beyaz ırktan olan Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %49 daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.2).

Doğu/Güneydoğu-Asya etnik kökeninin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, HCV'li 635 hastada (145 Doğu Asyalı ve 69 Güneydoğu Asyalı) popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen tahminlere göre, Doğu/Güneydoğu Asyalı hastalar, ağırlıklı olarak beyaz ırktan olan diğer ırkların hastalarına kıyasla yaklaşık %55 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ 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 $EAA_{(0-t)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %23 daha yüksektir.

Cinsiyetin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, HCV'li 635 hastada (260 kadın) popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Model tahminine göre kadın HCV hastası, erkek hastalara kıyasla yaklaşık %41 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ değerine sahiptir.

Yaş:
Yaşın eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 28 sağlıklı denekte, 673 HCV hastalarında ve diğer etiyolojilere sahip kronik karaciğer hastalığı olan 19 ila 74 yaş aralığındaki 41 hastada popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Eltrombopagın ≥75 yaşındaki hastalarda kullanımına ilişkin herhangi bir PK verisi yoktur. Model tahminine göre, yaşlı (≥65 yaş) hastalarda, genç hastalara kıyasla plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$'sı yaklaşık %41 daha yüksektir (Bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası):
Eltrombopagın farmakokinetiği, iki çalışmada (TRA108062/PETIT ve TRA115450/PETIT-2) günde bir kez doz uygulanan 168 pediyatrik ITP hastasında değerlendirilmiştir. Oral uygulama (CL/P) sonrasında plazma eltrombopag görünür klirensi, beden ağırlığı ile orantılı artış göstermiştir. Irk ve cinsiyetin hesaplanan eltrombopag CL/F değerleri üzerindeki etkileri, pediyatrik ve erişkin hastalar arasında uyumlu olmuştur. Doğu /Güneydoğu-Asyalı pediyatrik

ITP hastalarında plazma eltrombopag $EAA_{(0-t)}$ değerleri, Asyalı olmayan hastalara göre %43 daha yüksek olmuştur. Pediyatrik kız hastaların $EAA_{(0-t)}$ değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.
Eltrombopagın ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 9'da gösterilmektedir.

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

Yaş	C_{maks} (mikrolitre/mL)	$EAA_{(0-t)}$ (mikrolitre.hr/mL)
12 ila 17 yaş (n=62)	6,80 (6,17; 7,50)	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). $EAA_{(0-t)}$ ve C_{maks}, popülasyon farmakokinetik (PK) post-hoc hesaplamalarına dayalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi

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

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥6 katı maruziyette ve 100 mg/gün uygulanan yetişkin HCV hastalarında 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 maruziyette ve 100 mg/gün uygulanan HCV hastalarındaki maruziyetin 2 katı maruziyette farelerde 13 ve sıçanlarda 39 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 4-32. günler arasında (doz uygulama dönemi sonunda yaklaşık olarak 2 yaşındaki bir insana eşit) dozlar uygulanan, sütten kesme dönemi öncesindeki yavru sıçanlarda tolere edilmeyen dozlarda, EAA bazında 75 mg/gün dozunda pediyatrik ITP hastalarındaki maksimum insan klinik maruziyetinin 9 katı maruziyette oküler opasiteler gözlenmiştir. Diğer yandan, EAA bazında pediyatrik ITP hastalarındaki beşeri klinik maruziyetin 5 katı düzeyindeki tolere edilen dozlarda yavru sıçanlarda kataraktlar gözlenmemiştir. Katarakt yetişkin köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (EAA'ya göre insanlardaki 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediyatrik ITP hastalardaki klinik maruziyetin 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında klinik maruziyetine eşdeğer).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir.

En düşük dozda maruziyet, EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP hastalarındaki ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katında olmuştur. Renal etkiler EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta ve köpeklerde 52 hafta sonra ITP hastalarında ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetin 2 katı ve eşdeğer gözlenmemiştir.

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

Sıçan ve köpeklerde kötü tolere edilen dozlarda (EAA'ya göre erişkin veya pediyatrik ITP hastalarda insanlardaki maksimum klinik maruziyetin >10 veya 7 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetin >4 katı), kısa süreli çalışmalarda retikülosit sayısında azalma ve rejeneratif kemik iliği eritroid hiperplazisi (sadece sıçanlarda) gözlenmiştir. Günlük 75 mg/kg dozunda erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında EAA'ya göre insanlarda maksimum klinik maruziyetin 2 ila 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetin ≤2 katı olan maksimum tolere edilen dozlarda sıçanlarda 28 hafta, köpeklerde 52 hafta ve farelerde 2 yıla kadarki dozlamlardan sonra eritrosit kütlesi veya retikülosit sayılarında herhangi bir önemli etki söz konusu değildir.

Sıçanlarda tolere edilemeyen 60 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP'li insanlardaki klinik maruziyetin 6 veya 4 katı ve 100 mg/gün dozundaki HCV hastalarında insan klinik maruziyetin 3 katı) 28 haftalık bir toksisite çalışmasında endosteal hiperostoz gözlenmiştir. ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetin 2 katı yaşam boyu (2 yıl) maruziyette fare veya sıçanlarda kemik değişikliği mevcut değildir.

Karsinojenisite ve mutajenisite

Eltrombopag farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar (75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik

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

Üreme toksisitesi

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

Tavşanlarda 150 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre ITP hastalarında 100 mg/gün dozunda 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 ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında maruziyetin 3 katı), eltrombopag uygulanımı dişi fertilite çalışmasında embriyoletalite (artan preimplantasyon ve postimplantasyon kaybı), azalan fetal vücut ağırlığı ve gravid uterin ağırlığı ve embriyofetal gelişim çalışmasında daha düşük servikal kosta insidansı ve her iki çalışmada daha düşük fetal vücut ağırlığı ile ilişkilendirilmiştir.

Eltrombopag, beklenen faydalar fetüsün maruz kalacağı potansiyel riskten daha fazla değilse gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6). Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında maruziyetin 2 katı) erkeklerde fertiliteyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F_0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F_1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F_0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F_1 sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Fototoksisite

In vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksisite riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksisite (EAA'ya göre erişkin veya pediyatrik 75 mg/gün dozunda ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 7 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında maruziyetin 5 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre erişkin veya pediyatrik 75

mg/gün dozunda ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin ≥4 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında maruziyetin 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. Bölüm 5.3). Sonuç olarak, EAA değerine dayalı maruziyet marjları göz önüne alındığında, pediyatrik hastalarda eltrombopag ile ilişkili katarakt riski göz ardı edilememektedir. Yavru sıçanlarda, erişkin ITP hastaları karşısında pediyatrik ITP hastalarında eltrombopag ile daha büyük bir toksisite riskini düşündürecek bulgular bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz
Mannitol (E421)
Povidon (K30)
Sodyum Nişasta Glikolat
Magnezyum Stearat
Opadry Pembe 03B240074 [Hipromelloz, titanyum dioksit, demir oksit kırmızı, makrogol/PEG400, ferrosoferrik oksit/ siyah demir oksit]

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

TROTRAG 75 mg film kaplı tablet, OPA\Alu\PVC - Alüminyum Folyo blister 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 Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Biofarma İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Sancaktepe/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2024/544

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ