

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REVOLADE 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Her film tablet 25 mg eltrombopaga eşdeğer eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat..... 28.0 mg

Mannitol..... 29.7 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

Yuvarlak, bikonveks, bir tarafında "GS NX3", diğer tarafında "25" kazılı, beyaz film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REVOLADE, splenektomi sonrası nüks eden veya splenektominin kontrendike olduğu steroid ve immunsupresif tedavilere dirençli kanama riski bulunan erişkin kronik immün (idiyopatik) trombositopeni hastalarının tedavisinde endikedir.

REVOLADE, trombosit sayısını normalize etmek için kullanılmamalıdır.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Eltrombopag tedavisi hematolojik hastalıkların tedavisinde deneyimli bir hekim gözetiminde başlatılmalı ve bu kişinin gözetiminde uygulanmalıdır.

Eltrombopag dozu hastanın trombosit sayımına göre bireysel olarak ayarlanmalıdır. Eltrombopag ile tedavide amaç trombosit sayımlarının normale çekilmesi değildir. Hastaların çoğunda trombosit sayımında ölçülebilir artışlar 1-2 hafta içerisinde saptanmaktadır (bkz. bölüm 5.1).

Erişkinler

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni

≥ 50.000 /mikrolitre'lik bir trombosit sayımına ulaşmak ve bunu sürdürmek için en düşük eltrombopag dozunu kullanınız. Doz ayarlamaları trombosit sayım yanıtını temel almaktadır. Trombosit sayımlarını normal düzeye getirmek için eltrombopag kullanmayınız. Klinik

çalışmalarda trombosit sayımları genel olarak eltrombopag başlatıldıktan sonraki 1 ila 2 hafta içinde yükselmekte ve ilacın bırakılmasından sonra 1 ila 2 hafta içinde düşmektedir.

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

Takip ve doz ayarlaması

Eltrombopag tedavisine başlandıktan sonra kanama riskinin azaltılması için gerektiğinde dozu trombosit sayımının $\geq 50.000/\text{mikrolitre}$ 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 $\geq 50.000/\text{mikrolitre}$) elde edilene kadar haftada bir değerlendirilmelidir. Trombosit sayımı ve periferik kan yayması dahil CBC daha sonra ayda bir yapılmalıdır.

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

Tablo 1 ITP hastalarında Eltrombopag dozunun ayarlanması

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

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

Dozda başka bir ayarlama yapılmadan önce, hastanın trombosit düzeyinde önceki doz ayarlamasının etkisinin görülmesi için en az iki hafta bekleyiniz. Karaciğer sirozu (karaciğer yetmezliği) olan hastalarda doz artırmadan önce üç hafta bekleyiniz (bkz. bölüm 4.4).

Standart eltrombopag doz ayarlaması (artırma veya azaltma) günde bir kez 25 mg'dır Ancak bazı hastalarda farklı günlerde farklı film kaplı tablet dozlarının bir kombinasyonu gerekli olabilir.

Tedavinin kesilmesi

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

Hastalar periyodik olarak klinik açıdan değerlendirmeli ve tedaviye devam edilmesi kararı tedaviyi uygulayan hekim tarafından bireysel olarak verilmelidir. Tedavinin kesilmesiyle trombositopeni rekürensi muhtemeldir (bkz bölüm 4.4).

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanması gerekli değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar (örneğin serum kreatinin testi ve/veya ürün 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 gerekiyorsa başlangıç dozu günde bir kez alınan 25 mg olmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag başlanmasının ardından, doz artırmadan önce 3 hafta bekleyiniz.

İnvazif prosedürlere hazırlık olarak iki hafta süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag dozu verilen kronik karaciğer hastalığı bulunan, ITP'nin eşlik etmediği, trombositopenik hastalarda (trombosit sayısı $< 50.000/\text{mikrolitre}$) tromboembolik olayların riskinin (TEO) arttığı belirlenmiştir (bkz bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri ITP'li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Eltrombopag ile yapılan klinik çalışmalarda 65 yaş ve üstündeki denekler ile daha genç denekler arasında eltrombopag güvenliliği açısından klinik olarak anlamlı farklar gözlenmemiştir ve 85 yaş üzerindeki hastalarda klinik deneyim bulunmamaktadır. 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).

Doğu Asyalı hastalar:

Doğu Asya kökenli (Örn: Çinli, Japon, Tayvanlı, Taylandlı veya Koreli) ITP hastaları için eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlanması düşünülmelidir (bkz bölüm 5.2).

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

Doğu Asya kökenli, karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında eltrombopag günde bir kere 25 mg dozda başlatınız.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatoksisite riski

Hepatoksisiteye neden olabilir; Serum ALT, AST ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir. 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 artarsa (Normal karaciğer fonksiyonu olan hastalarda $\geq 3X$ ULN veya tedaviden önce transaminazlarında yükselme olan hastalarda $\geq 3 X$ başlangıç) ve aşağıdaki durumlarda eltrombopag kesilmelidir:

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

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

Bu bulgular çoğunlukla hafif (Derece 1-2) ve reversibl olup karaciğer yetmezliğini gösteren klinik açıdan anlamlı semptomlar eşlik etmemiştir. Kronik ITP ile ilgili plasebo kontrollü iki çalışmada eltrombopag ve plasebo ile tedavi edilen hastaların sırasıyla %5.7 ve %4.0'ında ALT artışıyla ilgili istenmeyen etki bildirilmiştir.

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

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

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

Trombotik/Tromboembolik komplikasyonlar:

Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar ITP'li hastalarda meydana gelebilir. Normal aralığın üstündeki trombosit sayımları trombotik/tromboembolik komplikasyonlar için bir teorik risk oluşturmaktadır. Eltrombopagın ITP klinik çalışmalarında tromboembolik olaylar düşük ve normal trombosit sayımlarında gözlenmiştir. ITP çalışmalarında, 446 hastanın 17'sinde 21 tane tromboembolik olay gözlenmiştir (%3.8). Tromboembolik olaylar (TEO) şunlardan oluşmuştur: pulmoner embolizm dahil embolizm, derin ven trombozu, geçici iskemik atak, miyokard infarktüsü, iskemik inme ve şüpheli PRIND (uzamış geri dönüşlü iskemik nörolojik yetmezlik). Kalıtsal (Örn; Factor V Leiden) veya edinilmiş risk faktörleri (Örn; ATIII eksikliği, antifosfolipid sendromu), ileri yaş, uzun süreli immobilizasyon, malignite, kontraseptif ve hormon replasman tedavisi, cerrahi/travma, obezite ve sigara kullanımını içeren ancak bunlarla sınırlı olmayan tromboembolizm için bilinen risk faktörleri bulunan hastalarda eltrombopag kullanılırken dikkatli olunması gereklidir. Trombosit sayımları yakından izlenmeli ve trombosit sayımları hedef düzeyleri aşarsa eltrombopag tedavisinin kesilmesi veya dozun azaltılması düşünülmelidir (bkz bölüm 4.2). Herhangi bir etyolojiye bağlı tromboembolik olay (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 4.4).

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.

Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama:

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

Kemik iliği 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 tamamlanmasını takiben, ayda bir kez diferansiyel lökosit sayımı (WBC) ile tam kan sayımı (CBC) yapılmalıdır. İmmatür veya displastik hücreler gözlenirse yeni veya kötüleşen morfolojik anomaliler (Örn: göz yaşı şeklinde ve çekirdekli eritrositler, immatür lökositler) veya sitopeni için periferik kan örnekleri incelenmelidir. Hastada yeni morfolojik anomaliler veya sitopeni gelişirse veya mevcut durum kötüleşirse eltrombopag ile tedavi kesilmeli ve fibroz için boyama dahil bir kemik iliği biyopsisi düşünülmelidir.

Maligniteler ve malignitelerin ilerlemesi:

TPO-R agonistleri trombopoietik progenitör hücre ekspansiyonu, diferansiyasyonu ve trombosit üretimini sağlayan büyüme faktörleridir. TPO-R daha çok myeloid seri hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. TPO-R agonistleri için teorik olarak MDS gibi mevcut hematopoietik malignitelerde ilerlemeyi stimüle edebileceği yönünde bir endişe mevcuttur. Klinik çalışmalarda ITP (n=493) plasebo ve eltrombopag ile tedavi edilen hastalar arasında malignite veya hematolojik malignite insidansı arasında herhangi bir fark görülmemiştir. Bu durum herhangi bir malign hücre proliferasyonunun görülmediği klinik dışı araştırma verileri ile tutarlıdır.

Katarakt:

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eltrombopag'ın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

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

düşük bir statin dozu düşünülmeli ve hasta statinlerin yan etkileri için dikkatli şekilde izlenmelidir.

Klinik bir ilaç etkileşim çalışmasında eltrombopag ve rosuvastatin birlikte uygulandığında (bkz. Farmakokinetik) plazma rosuvastatin maruziyetinde artış saptanmıştır. Eltrombopag ile birlikte alındığında, rosuvastatin dozunun azaltılması düşünülmeli ve hasta dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Eltrombopag ile yapılan klinik çalışmalarda, rosuvastatin ve eltrombopagın birlikte uygulanması için rosuvastatin dozunun %50 oranında azaltılması önerilmiştir.

OATP1B1 ve BCRP sübstratları:

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

Sitokrom P450 sübstratları:

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 sübstratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanımı insanlarda 1A2 (kafein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) veya 3A4 (midazolam) için prob sübstratların metabolizmasını inhibe etmemiş veya indüklememiştir. Eltrombopag ve CYP450 sübstratları birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.

Diğer ilaçların eltrombopag üzerindeki etkileri

Polivalan katyonlar (şelasyon):

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

Gıdalarla etkileşim:

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

Lopinavir/ritonavir:

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

eltrombopag dozunun uygun şekilde korunmasının sağlanması amacıyla trombosit sayımı yakından izlenmelidir.

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:

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

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

Gebe kadınlarda eltrombopag kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz: bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir. REVOLADE gebelik sırasında açıkça gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır. İlaçların gebelik döneminde kullanımı, ancak ilacın anneye sağlaması beklenen yararları fetusa ya da çocuğa olan olası risklerinden fazla ise düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin bir çalışma yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

Eltrombopagin güvenlilik ve etkililiği daha önce tedavi görmüş kronik ITP bulunan erişkin hastalarla yapılan iki ayrı randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmada (TRA102537 RAISE ve TRA100773B) gösterilmiştir. RAISE çalışmasında 197 olgu 2:1 oranında eltrombopag (n=135) ve plasebo (n=62) gruplarına randomize edilmiştir. Hastalar çalışma ilacını en fazla 6 ay kullanmıştır. TRA100773B çalışmasında ise, 114 hasta randomize edilerek 42 güne kadar plasebo (n=38) veya eltrombopag (n=76) ile tedavi edilmiştir.

Eltrombopag ile ilişkili istenmeyen etkilerin hafif ve orta şiddette olduğu, erken başladığı ve seyrek olarak tedaviyi sınırlayıcı özellikte olduğu görülmüştür.

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

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

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

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

Yaygın olmayan: Rektosigmoid kanser

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

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

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı
Yaygın: Parestezi
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, tad alma duyusunda bozukluk (disguzi), hipoestezi, somnolans, migren, tremor, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi,

auralı migren, periferik nöropati, periferik duyuşal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Katarakt, göz kuruluğu

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, vertigo

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüş bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

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

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare, konstipasyon, üst karın bölgesinde ağrı

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Artan alanin aminotransferaz*, artan aspartat aminotransferaz*, kan bilirubin düzeyinde artış, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, prurit, alopesi

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, miyalji, kas spazmı, kemik ağrısı, sırt ağrısı
kas iskelet sistemine ait göğüs ağrısı, kas iskelet ağrısı
Yaygın olmayan: Kas güçsüzlüğü, ekstremitelerde ağrı, ağırlık hissi

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği, lökositüri, lupus nefrit, noktüri, proteinüri, kan üre düzeyinde artış, kan kreatinin düzeyinde artış, idrar protein/kreatinin oranında artış

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Araştırmalar

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

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan: Kontüzyon, güneş yanığı

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 denegin 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.

Tedavinin kesilmesini takiben trombositopeni

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

Artan kemik iliği retikülin düzeyi

Progam boyunca deneklerin hiçbirisinde kemik iliğinde disfonksiyonunu gösteren klinik açıdan anlamlı kemik iliği anomalileri veya klinik bulgulara yönelik kanıta rastlanmamıştır. Bir ITP'li hastada 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

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

ITP klinik çalışmalarında bir denneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir dozaşımı raporu mevcuttur. Bildirilen yan etkiler hafif döküntü, geçici bradikardi, ALT ve AST artışı ve yorgunluğu içermiştir. İlacın alınmasından sonraki 2 ila 18. günler arasında ölçülen karaciğer enzimlerin AST'de ULN'nin 1.6 katı, ALT'de ULN'nin 3.9 katı ve total bilirubinde ULN'nin 2.4 katıydı. Trombosit sayımları ilacın alınmasından sonraki 18. günde 672.000/ mikrolitre olup maksimum trombosit sayımı 929.000/ mikrolitre'dir. Tüm olaylar tedaviyi takiben sekelsiz geçmiştir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antihemorajikler.

ATC kodu: B02BX 05.

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 (TRA102537 RAISE 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 sayımlarına göre 6 aylık tedavi periyodunda ayarlanmıştır. Tüm hastalarda eltrombopag 50 mg dozu ile tedavi başlatılmıştır. 29. günden tedavi bitimine kadar eltrombopag grubundaki hastaların %15 ila %28'i ≤ 25 mg dozunda tutulmuş ve %29 ila %53'üne 75 mg dozu verilmiştir.

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

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

Kurtarma ilacı olmadan 50.000-400.000/mikrolitre aralığındaki trombosit sayımı yanıtı 6 aylık tedavi periyodunda eltrombopag verilen grupta anlamlı ölçüde daha fazla hastada sağlanmıştır, $p < 0.001$. Eltrombopag grubundaki hastaların %54 ve plasebo grubundaki hastaların %13'ünde 6 haftalık tedaviden sonra bu yanıt düzeyi sağlanmıştır. Çalışma boyunca benzer bir trombosit yanıtı korunmuş olup 6 aylık tedavi bitiminde hastaların %52 ve %16'sında yanıt elde edilmiştir.

Tablo 2: RAISE çalışmasındaki sekonder 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 (WHO Grade 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-değeri ^a	0.012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 2-4) gelişen hastalar, n (%)	44 (33)	32 (53)
P-değeri ^a	0.002	
Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%)	24 (18)	25 (40)
P-değeri ^a	0.001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçtaki tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
P-değeri ^a	0.016	

a Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

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

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

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

Tablo 3: TRA100773B çalışmasındaki etkililik bulguları

	Eltrombopag N = 74	Plasebo N = 38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkinlik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar $\geq$ 50.000/mikrolitre olan hastalar (başlangıçtaki < 30.000/mikrolitre sayımına kıyasla), n (%)	43 (59)	6 (16)
P değeri ^a	< 0.001	
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
43. günde kanama değerlendirmesi yapılan hastalar, n	51	30
Kanama (WHO Grade 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
P değeri ^a	0.029	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

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

RAISE ve TRA100773B çalışmalarında başlangıç trombosit sayımı $\leq$ 15.000/ mikrolitre olan ITP hastalarının bulunduğu alt grupta ortalama trombosit sayımları 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 sayımı $\leq$ 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.

Bir açık, tekrarlı doz çalışması (6 haftalık 3 kür ve bunun takiben ilaç verilmeyen 4 haftalık periyod) çoklu eltrombopag kürü ile epizodik kullanımda yanıt kaybı olmadığını göstermiştir.

Eltrombopag açık etiketli bir uzatma çalışmasında 299 ITP hastasına uygulanmıştır, 126 hasta 1 yıllık, 48 hasta 18 aylık ve 17 hasta 2 yıllık tedavi süresini tamamlamıştır. Ortalama bazal trombosit sayımı eltrombopag uygulamasından önce 19.500/mikrolitre'dir. Ortalama trombosit sayımları çalışmanın 12, 18 ve 24. aylarında sırasıyla 68.000/mikrolitre, 75.000/mikrolitre ve 119.000/mikrolitre'dir.

Pediyatrik Popülasyon

Avrupa İlaç Kurumu REVOLADE ürünü ile yapılan çalışmalardaki bulguların kronik idiyopatik trombositopeni purpurada (ITP) ve sekonder trombositopenide pediatrik popülasyonun bir veya daha fazla alt grubunda sunulması kararını ertelemiştir (Pediatrik kullanıma ilişkin bilgiler için bkz Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

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

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

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

Emilim:

Eltrombopag oral uygulamadan 2 ila 6 saat sonra meydana gelen bir doruk konsantrasyon ile emilmektedir. Eltrombopag ile eşzamanlı olarak antiasidler ve süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünlerin uygulanması eltrombopag maruziyetini anlamlı şekilde azaltmaktadır (bkz bölüm 4.2).

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon ile glukuronik asit, glutatyon ve sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$ 'nın yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. İnsanlarda radyo işaretli eltrombopag ile yapılan bir çalışmaya göre bir dozun yaklaşık %20'nin oksidasyon

ile metabolize edildiği hesaplanmıştır. *In vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'i eltrombopag'ın oksidatif metabolizmasından sorumlu izoenzimler olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu izoenzimler olarak üridin difosfoglukuronil transferaz UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmış olup bölünme yolağı için alt gastrointestinal kanaldaki bakterilerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Eliminasyon:

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

Farmakokinetik etkileşimler

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

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

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

Eltrombopag demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko gibi polivalan katyonları şelatlamaktadır (bkz bölüm 4.2 ve 4.5).

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif ila orta şiddette böbrek yetmezliği olan deneklerde %32 ila %36 daha düşük olup şiddetli böbrek yetmezliği olan deneklerde %60 daha düşüktür. Böbrek yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve belirgin değişkenlik mevcuttu. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar örneğin serum kreatinin testi ve/veya idrar analizi yapılarak yakından izlenmelidir (bkz bölüm 4.2).

Karaciğer Yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği karaciğer sirozu (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.

Tekrarlayan uygulama ardından eltrombopag farmakokinetiğine hepatik yetmezliğin etkisi 28 sağlıklı erişkinde ve 79 kronik karaciğer hastasında (37 hafif hepatik yetmezliği olan, 40 orta şiddette hepatik yetmezliği olan ve 2 ciddi hepatik yetmezliği olan) popülasyon farmakokinetik analizi yapılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamaları temelinde, karaciğer sirozu (karaciğer yetmezliği) olan hastalarda sağlıklı gönüllülere göre plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri daha yüksek olmuş ve Child-Pugh puanı arttıkça bu değer de artmıştır. Plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri sağlıklı gönüllülere göre hafif karaciğer yetmezliği olanlarda yaklaşık % 87-110; orta derecede karaciğer yetmezliği olanlarda yaklaşık % 141-240 oranında daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle eltrombopag, beklenen yarar portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça karaciğer sirozu (karaciğer yetmezliği) olan hastalarda (Child-Pugh skoru ≥ 5) kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

İrk:

Doğu Asya ırkının eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (31 Doğu Asyalı) ve 88 ITP hastasında (18 Doğu Asyalı) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre Doğu Asyalı (Örn: Japon, Çinli, Tayvanlı ve Koreli) ITP hastalarında temelde Beyaz ırktan olan Doğu Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %87 daha yüksektir (bkz bölüm 4.2).

Cinsiyet:

Cinsiyetin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (14 kadın) ve 88 ITP hastasında (57 kadın) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre kadın ITP hastalarında erkek hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %50 daha yüksektir.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

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 etkileri tamamen modellememektedir.

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 6 katı maruziyette farelerde 6 ve sıçanlarda 28 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı maruziyette, farelerde 13 ve sıçanlarda 39 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. Katarakt köpeklerde 52 haftalık dozlamdan sonra gözlenmemiştir (EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 3 katı). Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir (bkz bölüm 4.4).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında en düşük dozdaki maruziyet ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin 1.2 katı olarak bulunmuştur. Renal etkiler EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta ve köpeklerde 52 hafta sonra ITP hastalarında gözlenmemiştir. Bu bulguların klinik anlamlılığı bilinmemektedir.

Morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen veya kötü tolere edilen dozlarda fare, sıçan ve köpeklerde sıklıkla serum karaciğer enzimlerinde bir artışın eşlik ettiği hepatosit dejenerasyonu ve/veya nekrozu gözlenmiştir. EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik dozlamdan sonra hepatik etkiler gözlenmemiştir.

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

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

Eltrombopag farelerde 75 mg/kg/gün veya sıçanlarda 40 mg/kg/gün dozlarına kadar (75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 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 ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 katı). *In vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında < 3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular eltrombopag'ın insanlar için bir genotoksik risk oluşturmadağını düşündürmektedir.

Eltrombopag sıçanlar veya tavşanlarda teratojenik değildir. Eltrombopag sıçanlarda 20 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 2 katı) dişilerde fertilite, erken embriyonik gelişim veya embriyofetal gelişimi etkilememiştir. Tavşanlarda 150 mg/kg/gün'e kadarki dozlarda (EAA'ya göre ITP 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), eltrombopag uygulananı dişilerde fertilite çalışmasında embriyofetalite (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 fetusun maruz kalacağı potansiyel riskten ağır basmadıkça 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) erkeklerde fertiliteyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişilerde gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F1 sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

In vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksisite riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksisite (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 5 katı) kanıtına rastlanmamıştır. Ayrıca 36 denekte yapılan bir klinik farmakoloji çalışmasında eltrombopag 75 mg dozunun uygulanmasından sonra fotosensitivitenin arttığına ilişkin kanıt bulunmamaktadır. Bu ölçüm geciken fototoksik endeksle yapılmıştır. Bununla birlikte spesifik klinik dışı çalışma yapılmadığından potansiyel fotoallerji riski göz ardı edilemez.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

REVOLADE 25 mg film tablet, folyo-folyo blisterler içerisinde 14 film tablet içeren karton kutularda satılmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

130/89

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

01.02.2011

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-