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

PURPERA 75 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir film kaplı tablet 75 mg eltrombopaga eşdeğer 95,70 mg eltrombopag olamin içerir.

Yardımcı madde(Ier):
Sodyum nişasta glikolat……28 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Kaplı Tablet
Kiremit kırmızı, yuvarlak, çentiksiz, bikonveks, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

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

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 ila 5 yaş arası pediyatrik popülasyon
Eltrombopag için önerilen başlangıç dozu günde bir kez alınan 25 mg'dır.

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

Klinik hematoloji ve karaciğer testleri eltrombopag tedavisi boyunca düzenli şekilde izlenmeli ve eltrombopag doz rejimi Tablo l'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.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

	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 ürünlerinin doz rejimini değiştiriniz.

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

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

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

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

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

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

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

Günde bir kez 100 mg eltrombopag dozu aşılmamalıdır.

Tablo 2: Antiviral tedavi sırasında HCV 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 100 mg/gün dozuna yükseltilmelidir.
≥ 50.000/mikrolitre ila ≤ 100.000/mikrolitre	Peginterferon dozunun azaltılmasını önlemek için gereken en düşük dozda eltrombopag dozu kullanılmalıdır.
> 100.000/mikrolitre ila ≤ 150.000/mikrolitre	Günlük dozu 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, dozun günaşırı 25 mg olarak yeniden başlatılması düşünülmelidir.
◆ Antiviral tedavinin başlangıcında trombosit sayısı düşebilir, bu nedenle eltrombopag dozunun ani azaltılmasından kaçınılmalıdır.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 antiasidler, süt ürünleri (veya diğer kalsiyum içeren gıda ürünleri) veya çok değerlikli katyonlar (örneğin demir, kalsiyum, magnezyum, alüminyum, selenyum ve çinko) içeren mineral takviyeleri gibi herhangi bir üründen en az iki saat önce veya dört saat sonra alınmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Karaciğer yetmezliği
Eltrombopag, beklenen yarar, portal venöz tromboz için tanımlanan riskten daha fazla olmadıkça karaciğer yetmezliği olan ITP hastalarında (Child-Pugh 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 gerekli değildir. Kronik HCV hastalarına günde bir kez 25 mg'lık bir dozda eltrombopag başlatılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dozuna başlandıktan sonra, doz artırılmadan önce 2 hafta ara verilmelidir.

İleri kronik karaciğer hastalığı ve trombositopenisi olan hastalarda invaziv prosedüre hazırlık veya HCV için antiviral tedavi verme amacıyla eltrombopag ile tedavi esnasında, hepatik dekompansasyon ve tromboembolik olaylar (TEO'lar) dahil olmak üzere istenmeyen olaylar açısından artmış risk vardır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Pediyatrik popülasyon

Eltrombopag güvenlik ve etkililiğe ilişkin verilerin yetersiz olması nedeniyle, ITP'li bir yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir. Kronik HCV ile ilişkili trombositopenisi olan çocuklarda ve ergenlerde (<18 yaş) eltrombopagın güvenliliği ve etkililiği

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

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

75 yaş üstü HCV'li hastalarda eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Doğu/Güneydoğu-Asyalı hastalar:
Karaciğer yetmezliği olanlar da dahil olmak üzere Doğu/Güneydoğu Asya kökenli yetişkin ve pediyatrik hastalarda eltrombopag günde bir kez 25 mg'lık bir dozda başlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).
Hasta trombosit sayısı izlenmeye devam edilmeli ve daha fazla doz değişikliği için standart kriterler izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar
Eltrombopag veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerde herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Düşük albümin seviyeleri ≤35 g/l 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/l 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 etkinlik belirlenmemiştir.

<u>Hepatotoksisite riski</u>
Eltrombopag uygulaması anormal karaciğer fonksiyonuna ve yaşamı tehdit edebilecek ciddi hepatotoksisiteye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

- Progresif nitelikteyse veya,
- ≥ 4 hafta sürerse veya,
- Artmış direkt bilirubin eşlik ederse veya,
- Karaciğer hasarının klinik semptomları veya hepatik dekompansasyona ilişkin kanıtlar mevcutsa.

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

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

Karaciğer sirozu olan kronik HCV hastaları, alfa interferon tedavisi alırken hepatik dekompansasyon riski altında olabilir. HCV'li trombositopenik hastalarda yapılan iki kontrollü klinik çalışmada, hepatik dekompansasyon (assit, hepatik ensefalopati, varis kanaması, spontan bakteriyel peritonit) eltrombopag kolunda (%11) plasebo kolundan (%6) daha sık meydana gelmiştir. Albümin düzeyleri düşük (≤ 35 g/L) veya başlangıçta MELD skoru ≥ 10 olan hastalarda, daha az ilerlemiş karaciğer hastalığı olanlara kıyasla 3 kat daha fazla hepatik dekompansasyon riski ve ölümcül advers olay riskinde bir artış vardır. Ek olarak, plaseboya kıyasla SVR'ye ulaşma oranı açısından tedavinin yararları, grubun geneline kıyasla bu hastalarda (özellikle başlangıç albümini ≤ 35 g/L olanlar için) tutarlıdır. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak risklerle karşılaştırıldığında beklenen faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Bu özelliklere sahip hastalar, hepatik dekompansasyon belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir. Tedaviyi sonlandırma kriterleri için interferon kısa ürün bilgisine başvurulmalıdır. Hepatik dekompansasyon nedeniyle antiviral tedavi kesilirse eltrombopag kesilmelidir.
Trombotik/tromboembolik komplikasyonlar
İnterferon bazlı tedavi alan HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastadan 38'i (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastadan 6'sı (%1) TEO yaşamıştır. Bildirilen trombotik/tromboembolik komplikasyonlar hem

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

venöz hem de arteriyel olayları içermiştir. TEO'larin çoğunluğu ciddi değildir ve çalışmanın sonunda çözülmüştür. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en yaygın TEO'dur (plasebo için < %1'e karşılık eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2). Tedavi başlangıcı ile TEE olayı arasında belirli bir zamansal ilişki gözlenmemiştir. Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) veya MELD ≥ 10 olan hastalarda, albümin düzeyleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEE riski vardı; ≥ 60 yaşındakiler, genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEE riskine sahipti. Eltrombopag, bu tür hastalara ancak risklerle karşılaştırıldığında beklenen faydaların dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra uygulanmalıdır. Hastalar TEE belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

İnvazif prosedürlere hazırlanırken 2 hafta boyunca günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tedavi edilen kronik karaciğer hastalığı (CLD) olan hastalarda TEE riskinin arttığı bulunmuştur. Eltrombopag alan CLD'li 143 yetişkin hastadan altısı (%4) (portal venöz sistemin tamamı) ve plasebo grubundaki 145 hastadan ikisi (%1) TEE yaşamıştır (biri portal venöz sistemde ve bir miyokard enfarktüsü). Eltrombopag ile tedavi edilen 6 hastadan beşi, > 200.000/mikrolitre trombosit sayısında ve son eltrombopag dozunun ardından 30 gün içinde trombotik komplikasyon yaşadı.

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

Eltrombopagın ITP klinik çalışmalarında tromboembolik olaylar düşük ve normal trombosit sayımlarında gözlenmiştir. Kalıtımsal (Örn; Faktör 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 trombositopeni yeniden oluşması olasıdır. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben, hastaların çoğunda trombosit sayıları 2 hafta içinde başlangıç seviyelerine döner, bu da kanama riskini artırır ve bazı durumlarda kanamaya neden olabilir. Antikoagülanlar veya antitrombosit ajanların varlığında eltrombopag tedavisi kesilirse bu risk artar. Eltrombopag ile tedavi kesilirse, mevcut tedavi kılavuzlarına göre ITP tedavisinin yeniden başlatılması önerilir. Ek tıbbi tedavi, antikoagülan ve/veya anti-

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

trombosit tedavisinin kesilmesini, antikoagülasyonun tersine çevrilmesini veya trombosit desteğini içerebilir. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben 4 hafta boyunca trombosit sayıları haftalık olarak izlenmelidir.

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

Kemik iliği retikülin oluşumu ve kemik iliği fibrozu riski

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

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

Mevcut miyelodisplastik sendromun (MDS) ilerlemesi

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

MDS'li hastalarda bir TPO-R agonisti ile yapılan klinik çalışmalarda, blast hücre sayılarında geçici artış vakaları gözlemlenmiş ve MDS hastalığının akut miyeloid lösemiye (AML) ilerlemesi vakaları rapor edilmiştir. Yetişkinlerde ve yaşlı hastalarda ITP tanısı, trombositopeni ile başvuran diğer klinik varlıkların dışlanmasıyla doğrulanmalıdır, özellikle MDS tanısı dahil edilmemelidir. Hastalık ve tedavi süresince, başta 60 yaşın üzerindeki hastalar, sistemik semptomları olanlar veya periferik blast hücrelerde artış gibi anormal işaretleri olan hastalarda olmak üzere, kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi yapmak düşünülmelidir.

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

Oküler değişiklikler

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

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

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 içinde geçerlidir.

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

Yardımcı maddeler:
Sodyum nişasta glikolat: Bu ilaç, her bir film kaplı tablette 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Eltrombopagın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri
HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:
5 gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatinin 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin Cmaks değerini %103 (%90 GA: %82, %126) ve EAA0-∞ değerini %55 (%90 GA: %42, %69) artırmıştır. Atorvastatin, fluvastatin, lovastatin, pravastatin ve simvastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu düşünülmeli ve hasta statinlerin yan etkileri için dikkatli şekilde izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.2).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

Sitokrom P450 substratları:
İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (10 µM'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için in vitro inhibisyon sergilenmemiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanımı insanlarda 1A2 (kafein), 2C19 (omeprazol), 2C9 (flurbiprofen) veya 3A4 (midazolam) için prob substratların metabolizmasını inhibe etmemiş veya indüklememiştir. Eltrombopag ve CYP450 substratları birlikte uygulandığında klinik açıdan anlamlı etkileşimler beklenmemektedir (bkz. Bölüm 5.2).

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

Her 8 saatte bir 800 mg boseprevir ile 200 mg tek doz eltrombopagın birlikte uygulanması plazma boseprevir $EAA_{(0-t)}$'yı değiştirmedi, ancak C_{maks}'ı %20 artırdı ve Cmin'i %32 azalttı. Cmin'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 Cmaks ve EAA0-∞ değerlerini sırasıyla %25 ve %18 oranında azaltmıştır. 600 mg siklosporinin birlikte uygulanması ise eltrombopagın Cmaks ve EAA0-∞ 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 EAA0-∞ değerini %70 (%90 GA: %64, %76) ve Cmaks değerini %70 (%90 GA: %62, %76) azaltmıştır. Şelasyona bağlı olarak eltrombopag emiliminde anlamlı düşüşün önlenmesi için eltrombopag; antiasidler, süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

katyonlar içeren diğer ürünler ile bu tür ilaçlardan eltrombopag en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Lopinavir/ritonavir:
Eltrombopag ile lopinavir/ritonavirin birlikte uygulanımı eltrombopag konsantrasyonunda bir azalmaya neden olabilir. 40 sağlıklı gönüllüde yapılan bir çalışma tek doz 100 mg eltrombopag ile tekrarlı doz günde iki kez lopinavir/ritonavirin 400/100 mg rejiminin birlikte uygulanımının eltrombopag plazma EAA0-∞ değerinde %17 azalmaya neden olduğunu göstermiştir (%90 GA: %6,6, %26,6). Bu nedenle eltrombopag ve lopinavir/ritonavir birlikte uygulanırsa dikkatli olunmalıdır. Lopinavir/ritonavir tedavisine başlandığı veya bu tedavi kesildiğinde eltrombopag dozunun uygun medikal yönetiminin sağlanması için trombosit sayısı yakından izlenmelidir.

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

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

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:
ITP tedavisi için klinik çalışmada eltrombopag ile kombinasyon halinde kullanılmış tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazol, ve/veya azatioprini, intravenöz immünoglobülin (IVIG) ve anti-D 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 oral süspansiyon formülasyonu için eltrombopag tablet veya toz uygulandığında plazma eltrombopag EAA0-∞ ve Cmaks değerleri önemli ölçüde düşmüştür. Buna karşılık, yüksek kalsiyumlu yemek veya düşük kalsiyumlu gıda [< 50 mg kalsiyum] yemeden 2 saat önce veya yedikten 4 saat sonra eltrombopag uygulaması, plazma eltrombopag maruziyetini klinik olarak önemli ölçüde değiştirmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Süt ürünleri içeren standart bir yüksek kalorili, yüksek oranda yağ içeren kahvaltı ile tablet formunda tek bir 50 mg'lık eltrombopag uygulaması, plazma eltrombopag ortalama EAA0-∞

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

değerini %59 ve ortalama Cmaks 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 EAA0-∞ değerini %75 ve ortalama Cmaks 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 EAA0-∞ %20 ve ortalama Cmaks %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 popülasyona 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)
Eltrombopag kontrasepsiyon kullanmayan doğurganlık çağındaki kadınlarda önerilmemektedir.
Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

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

PURPERA'nın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi
Eltrombopag'ın veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, Eltrombopag'ın süte geçtiğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PURPERA tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PURPERA 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 bırakılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.3).

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

4.8 İstenmeyen etkiler
Güvenlik profili özeti
Yetişkin ve pediyatrik hastalarda immün trombositopeni

Eltrombopagın güvenliği, tamamlanmış açık etiketli TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) ve TRA112940 çalışma verilerine ek olarak, 403 hastaya eltrombopag ve 179 hastaya plasebonun uygulandığı birleştirilmiş çift kör, plasebo kontrollü TRA100773A ve B, TRA102537 (RAISE) ve TRA113765 çalışmaları kullanılarak yetişkin hastalarda (N= 763) değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Hastalar 8 yıla kadar çalışma ilacı almıştır (EXTEND çalışmasında). En ciddi advers reaksiyonların hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylar olduğu belirlenmiştir. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar bulantı, ishal, artan alanin aminotransferazı ve sırt ağrısını içermektedir.

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

Yetişkin hastalarda HCV enfeksiyonu ile trombositopeni

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715'i eltrombopag ile tedavi edilen) ve ENABLE 2 (TPL108390 n=805) eltrombopagın HCV infeksiyonlu olup antiviral tedavi başlatmaya uygun olan trombositopenik hastalardaki etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmalardır. HCV çalışmalarında güvenlilik

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

popülasyonu, ENABLE 1 (eltrombopag tedavisi n=450, plasebo tedavisi n=232) ve ENABLE 2 (eltrombopag tedavisi n=506, plasebo tedavisi n=252) Bölüm 2 sırasında çift kör çalışma tıbbi ürünü alan tüm randomize hastalardan oluşmaktadır. Hastalar alınan tedaviye göre analiz edilir (toplam güvenlilik çift-kör popülasyon, eltrombopag n=955 ve plasebo n=484). Tanımlanan en önemli ciddi advers reaksiyonlar hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylardır. Hastaların en az %10'unda meydana gelen en yaygın advers reaksiyonlar arasında baş ağrısı, anemi, iştah azalması, öksürük, bulantı, ishal, hiperbilirubinemi, saç dökülmesi, kaşıntı, kas ağrısı, pireksi, yorgunluk, grip benzeri hastalık, asteni, titreme ve ödem yer almıştır.

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği yan etkiler [yetişkin ITP için çalışmalar (N=763), pediatrik ITP için çalışmalar (N=l71), 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 hastalıkları
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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Karıncalanma, dokunma hissinde azalma, uyuklama, migren
Yayın 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, retina 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 bozuklukları 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-biliyer hastalıklar
Çok yaygın: Artan alanin aminotransferaz**
Yaygın: Artan aspartat aminotransferaz**, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon
Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit, ilaçla indüklenen karaciğer hasarı

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Döküntü, alopesi, hiperhidroz, jeneralize prürit, peteşi

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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
***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 albümin, artan total protein, azalan kan albümin, artan idrar pH'ı

Yaralanma ve zehirlenme
Yaygın olmayan: Güneş yanığı

*Pediatrik çalışmalarda (1 ila 17 yaş arası) gözlemlenen ek advers reaksiyonlar.
**Alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz artışı, daha düşük bir sıklıkta olmasına rağmen aynı anda meydana gelebilir.
***Akut böbrek hasarı ve böbrek yetmezliği tercih edilen terimlerle gruplandırılmış terim

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

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:
Yaygın: İdrar yolu enfeksiyonu, üst solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, nazofarenjit, grip (influenza), oral herpes
Yaygın olmayan: Gastroenterit, farenjit

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Anemi
Yaygın: Lenfopeni,
Yaygın olmayan: Hemolitik anemi

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Çok yaygın: Azalan iştah
Yaygın: Hiperglisemi, anormal kilo kaybı

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

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

Göz hastalıkları
Yaygın: Katarakt, retina eksüdaları, göz kuruluğu, oküler sarılık, retina kanaması

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Baş dönmesi (Vertigo)

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Çarpıntı

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıklar
Çok yaygın: Öksürük
Yaygın: Dispne, orofarenks ağrısı, 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: Kanamalı özofarinks varisleri, gastrit, aftözstomatit

Hepatobilier bozukluklar
Yaygın: Hiperbilirubinemi, sarılık, ilaca bağlı karaciğer hasarı
Yaygın olmayan: Portal ven trombozu, karaciğer yetmezliği

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 terlemeleri

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Çok yaygın: Miyalji
Yaygın: Artralji, kas spazmları, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, kas-iskelet ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın olmayan: Akut böbrek yetmezliği ile trombotik mikroanjiyopati,** dizüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Çok yaygın: 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 bilirubininde artış, 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 yetmezliği ile gruplandırılmış terim

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

Bir plasebo kontrollü çalışmada (n=288, 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 (bkz. Bölüm 4.4).

HCV'li trombositopenik hastalarda (n=1.439) yapılan kontrollü çalışmalarda, eltrombopag ile tedavi edilen 955 hastadan 38'i (%4) ve plasebo grubundaki 484 hastadan 6'sı (%1) TEO

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

yaşadı. Portal ven trombozu, her iki tedavi grubunda da en sık görülen TEO (tromboembolik olaylar) idi (eltrombopag ile tedavi edilen hastalarda %2'ye karşılık plasebo için < %1) (bkz. Bölüm 4.4). Düşük albümin düzeyleri (≤ 35 g/L) veya MELD ≥ 10 olan hastalarda, albümin düzeyleri yüksek olanlara göre 2 kat daha fazla TEO riski vardı; 60 yaş ve üzerindekiler, genç hastalara kıyasla 2 kat daha fazla TEO (tromboembolik olaylar) riskine sahipti.

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

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

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

HCV, ALT veya AST ≥3 x ULN 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 ≥1,5 x ULN 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 değerlerine geçici düşüşler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Artan kemik iliği retikülin düzeyi
Program boyunca deneklerin hiçbirinde kemik iliğinde disfonksiyonunu gösteren klinik açıdan anlamlı kemik iliği anomalileri veya klinik bulgulara yönelik kanıta rastlanmamıştır. Az sayıda

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 başlatılmadır (bkz. Bölüm 4.2).

ITP klinik çalışmalarında bir deneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir doz aşımı raporu mevcuttur. Bildirilen yan etkiler hafif döküntü, geçici bradikardi, ALT ve AST artışı ve yorgunluğu içermiştir. İlacın alınmasından sonraki 2 ila 18. günler arasında ölçülen karaciğer enzimlerin AST'de ULN'nin 1,6 katı, ALT'de ULN'nin 3,9 katı ve total bilirubinde ULN'nin 2,4 katıydı. Trombosit sayımları ilacın alınmasından sonraki 18. günde 672.000/mikrolitre olup maksimum trombosit sayımı 929.000/mikrolitre'dir. Tüm olaylar tedaviyi takiben sekelsiz geçmiştir.
Eltrombopag renal yolla anlamlı düzeyde atılmadığı ve plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, hemodiyalizin eltrombopag eliminasyonunu artırmak için etkili bir yöntem olması beklenmemektedir.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

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

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

Klinik etkililik ve güvenlilik

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Klinik çalışmalar

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni (ITP) çalışmaları

Eltrombopag güvenliliği ve etkililiği daha önce tedavi uygulanan ITP'li yetişkin hastalarda yapılan iki faz III, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma (RAISE [TRA102537] ve [TRA100773B]) ve iki açık çalışmada (REPEAT [TRA108057] ve EXTEND [TRA105325]) değerlendirilmiştir. Genel anlamda eltrombopag 277 ITP hastasına en az 6 ay ve 202 hastaya en az 1 yıl uygulanmıştır. Devam etmekte olan açık etiketli, kontrollü olmayan çalışma TAPER (CETB115J2411), ilk kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen veya relaps gösteren yetişkin ITP hastalarında tedavinin kesilmesinden sonra eltrombopag'ın sürekli remisyon sağlama yeteneğini değerlendirmektedir. Bu çalışmada tanıdan itibaren geçen süreye bakılmaksızın 105 ITP hastasına eltrombopag uygulanmıştır.

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

RAISE:
197 ITP hastası eltrombopag (n=135) veya plasebo (n=62) uygulanmak üzere 2:1 oranında randomize edilmiş ve randomizasyon splenektomi durumu, başlangıçta ITP ilacı 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 vardı ve %36'sı önceden splenektomi uygulanmıştır.

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

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

Tablo 3: RAISE çalışmasındaki sekonder etkililik bulguları

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

	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
Başlangıçta tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
P-değeri [a]	0,016	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli
b - Başlangıçta ITP ilacı kullanan eltrombopag grubundaki 21/63 (%33) hastada tüm başlangıç ITP ilaçları kalıcı olarak kesilmiştir.

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

TRA100773B:
TRA100773B çalışmasında primer etkinlik sonlanma noktası trombosit sayısında başlangıçtaki < 30.000/mikrolitre değerinden 43. günde ≥ 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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 (WHO Grade 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
P-değeri [a]	0,029	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

Gerek RAISE gerekse TRA100773B'de, plaseboya kıyasla eltrombopaga yanıt, ITP ilaç kullanımından, splenektomi durumundan ve randomizasyon zamanındaki başlangıç trombosit değerinden (≤ 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 etiketli, tekrarlı doz çalışması (6 haftalık 3 kür ve bunun takiben ilaç verilmeyen 4 haftalık periyod) çoklu eltrombopag kürü ile epizodik kullanımda yanıt kaybı olmadığını göstermiştir.

EXTEND (TRA105325):
Açık etiketli uzatma çalışmasında eltrombopag 302 ITP hastasına uygulanmış, 218 hasta 1 yılı, 180 hasta 2 yılı, 107 hasta 3 yılı, 75 hasta 4 yılı, 34 hasta 5 yılı ve 18 hasta 6 yılı tamamlamıştır. Medyan başlangıç trombosit sayısı, eltrombopag uygulamasından önce 19.000/µL olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 7. yıllarındaki medyan başlangıç trombosit sayıları ise sırasıyla

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

85.000/µL, 85.000/µL, 105.000/µL, 64.000/µL, 75.000/µL, 119.000/µL ve 76.000/µL bulunmuştur.

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

Çalışmaya kaydedilen ve en az bir doz eltrombopag alan 105 hastadan 69'u (%65,7) tedaviyi tamamlamış ve 36'sı (%34,3) tedaviyi erken kesmiştir.

Tedavi dışında sürekli yanıt analizi
Birincil sonlanım noktası, 12. aya kadar tedavi dışında sürekli yanıtı olan hastaların oranıydı. Trombosit sayısı ≥100 000/µl'ye ulaşan ve trombosit sayısını 2 ay boyunca 100 000/µl civarında tutan (70 000/µl'nin altında sayı olmayan) hastalar eltrombopagın azaltılması ve tedavinin kesilmesi için uygun bulunmuştur. Bir hastanın tedaviye sürekli yanıt vermiş olarak kabul edilebilmesi için, hem tedavinin azaltılması döneminde hem de tedavinin kesilmesini takiben 12. aya kadar kanama olayları veya kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın trombosit sayısının ≥30 000/µl olması gerekmiştir.

Azaltma süresi, başlangıç dozuna ve hastanın yanıtına bağlı olarak bireyselleştirilmiştir. Azaltma programı, trombosit sayıları stabilse her 2 haftada bir 25 mg'lık doz azaltımı önermektedir. Günlük doz 2 hafta boyunca 25 mg'a düşürüldükten sonra, 25 mg'lık doz tedavi kesilene kadar 2 hafta boyunca yalnızca alternatif günlerde uygulanmıştır. Doğu-/Güneydoğu-Asya kökenli hastalar için doz azaltımı her iki haftada bir 12,5 mg'lık daha küçük azaltımlarla yapılmıştır. Nüks (trombosit sayısının <30 000/µl olması olarak tanımlanmıştır) görülmesi halinde hastalara uygun başlangıç dozunda yeni bir eltrombopag kürü önerilmiştir.

Seksen dokuz hasta (%84,8) tam yanıt elde etmiş (trombosit sayısı ≥100 000/µl) (Adım 1, Tablo 5) ve 65 hasta (%61,9) trombosit sayısı 70 000/µl'nin altına düşmeden en az 2 ay boyunca tam yanıtı korumuştur (Adım 2, Tablo 5). Kırk dört hasta (%41,9), kanama olayları veya kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın trombosit sayıları ≥30 000/µl'yi korurken tedavi kesilene kadar eltrombopagı azaltabilmiştir (Adım 3, Tablo 5).

Çalışma, eltrombopagın 12. ay itibariyle kayıtlı 105 hastanın 32'sinde (%30,5; p<0,0001; %95 GA: 21,9, 40,2) kanama olayları veya kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın tedavi dışı kalıcı yanıt oluşturabildiğini göstererek birincil hedefe ulaşmıştır (Adım 4, Tablo 5). 24. ay itibariyle, kayıtlı 105 hastanın 20'sinde (%19,0; %95 GA: 12,0, 27,9) kanama olayları veya kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın tedavi dışında sürekli yanıt devam etmiştir (Adım 5, Tablo 5).

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Tedavi kesildikten sonra 12. aya kadar devam eden yanıtın medyan süresi 33,3 hafta (min-maks: 4-51) ve tedavi kesildikten sonra 24. aya kadar devam eden yanıtın medyan süresi 88,6 hafta (min-maks: 57-107) olmuştur.

Eltrombopag tedavisinin azaltılması ve kesilmesinden sonra 12 hastada yanıt kaybı olmuş, 8'i eltrombopag tedavisine yeniden başlamış ve 7'sinde yanıt iyileşmiştir.

2 yıllık takip sırasında, 105 hastanın 6'sında (%5,7) tromboembolik olay yaşanmıştır; bunların 3'ünde (%2,9) derin ven trombozu, 1'inde (%1,0) yüzeysel ven trombozu, 1'inde (%1,0) kavernöz sinüs trombozu, 1'inde (%1,0) serebrovasküler olay ve 1'inde (%1,0) pulmoner emboli görülmüştür. 6 hastanın 4'ünde Derece 3 veya daha yüksek olarak rapor edilen tromboembolik olaylar ve 4'ünde ciddi olarak rapor edilen tromboembolik olaylar yaşanmıştır. Ölümcül vaka bildirilmemiştir.

105 hastanın 20'sinde (%19,0) azaltma başlamadan önce tedavi sırasında hafif ila şiddetli kanama olayları yaşanmıştır. Azaltmaya başlayan 65 hastadan beşinde (%7,7) azaltma sırasında hafif ila orta şiddette kanama olayları yaşanmıştır. Azaltma sırasında hiçbir ciddi kanama olayı meydana gelmemiştir.

Eltrombopag tedavisini azaltan ve kesen 44 hastadan ikisinde (%4,5) tedavi kesildikten sonra 12. aya kadar hafif ila orta şiddette kanama olayları yaşanmıştır. Bu dönemde hiçbir ciddi kanama olayı meydana gelmemiştir. Eltrombopag tedavisini kesen ve ikinci yıl takibine giren hastaların hiçbirinde ikinci yıl boyunca kanama olayı yaşanmamıştır. İki yıllık takip sırasında iki ölümcül intrakraniyal hemoraji olayı bildirilmiştir. Her iki olay da tedavinin azaltılması bağlamında değil, tedavi sırasında meydana gelmiştir. Olayların çalışma tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülmemiştir.
Genel güvenlik analizi daha önce bildirilen verilerle tutarlıdır ve eltrombopagın ITP hastalarında kullanımı için risk-yarar değerlendirmesi değişmemiştir.

Tablo 5 TAPER'de 12. ayda ve 24. ayda tedaviden sürekli yanıt alan hastaların oranı (tam analiz seti)

	Tüm hastalar N=105		Hipotez testi	
	n (%)	%95 CI	p-değeri	H0 reddet
Adım 1: En az bir kez trombosit sayısı ≥100 000/µl'ye ulaşan hastalar	89 (84,8)	(76,4, 91)		
Adım 2: 100 000/µl'ye ulaştıktan sonra 2 ay boyunca stabil trombosit sayısını koruyan hastalar (<70 000/µl sayım yok)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Adım 3: Tedavi kesilene kadar eltrombopagı azaltabilen, kanama olayları veya herhangi bir kurtarma tedavisi kullanılmadığında trombosit sayısı ≥30 000/µl olan hastalar	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Adım 4: Kanama olayları veya herhangi bir kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın trombosit sayısının ≥30 000/µl olarak korunduğu, 12. aya kadar tedaviye sürekli yanıt veren hastalar	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	<0,0001*	Evet
Adım 5: 12. aydan 24. aya kadar tedaviye sürekli yanıt veren, kanama olayları veya herhangi bir kurtarma tedavisi kullanımı olmaksızın trombosit sayısı ≥30 000/µl olan hastalar	20 (19)	(12, 27,9)		

N: Tedavi grubundaki toplam hasta sayısı. Bu, yüzde (%) hesaplaması için paydadır.
n: İlgili kategorideki hasta sayısı.
Frekans dağılımı için %95 CI, Clopper-Pearson kesin yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır. Yanıt verenlerin oranının >%15 olup olmadığını test etmek için Clopper-Pearson testi kullanılmıştır. CI ve p-değerleri raporlanmıştır.
* 0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlılığı (tek taraflı) gösterir.

ITP tanısından bu yana geçen süreye göre tedaviye yanıt analizi sonuçları
Tanıdan bu yana geçen süreye göre dört farklı ITP kategorisinde (yeni tanı konulan ITP <3 ay, 3 ila <6 ay arasında kalıcı ITP, 6 ila ≤12 ay arasında kalıcı ITP ve >12 ay arasında kronik ITP) eltrombopaga yanıtı değerlendirmek için ITP tanısından bu yana geçen süreye göre n=105 hasta üzerinde bir ad-hoc analizi yapılmıştır. Hastaların %49'u (n=51) <3 ay, %20'si (n=21) 3 ila <6 ay, %17'si (n=18) 6 ila ≤12 ay ve %14'ü (n=15) >12 ay ITP tanısı almıştır.

Kesim tarihine kadar (22-Ekim-2021) hastalar medyan (Q1-Q3) 6,2 ay (2,3-12 ay) süreyle eltrombopaga maruz kalmıştır. Başlangıçtaki medyan (Q1-Q3) trombosit sayısı 16 000/µl (7 800-28 000/µl) idi.

Kurtarma tedavisi olmaksızın 9. haftaya kadar en az bir kez trombosit sayısının ≥50 000/µl olması olarak tanımlanan trombosit sayısı yanıtı, yeni tanı konmuş ITP hastalarının %84'ünde (%95 GA: %71 ila %93), persistan ITP hastalarının %91'inde (%95 GA: %70 ila %99) ve %94'ünde (%95 GA: %73 ila %100) (sırasıyla ITP tanısı 3 ila <6 ay ve 6 ila ≤12 ay olan) ve kronik ITP hastalarının %87'sinde (%95 GA: %60 ila %98) elde edilmiştir.

Kurtarma tedavisi olmaksızın 9. haftaya kadar en az bir kez trombosit sayısının ≥100 000/µl

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

olması olarak tanımlanan tam yanıt oranı yeni tanı konmuş ITP hastalarında %75 (%95 CI: %60 ila %86), persistan ITP hastalarında %76 (%95 CI: %53 ila %92) ve %72 (%95 CI: %47 ila %90) (sırasıyla ITP tanısı 3 ila <6 ay ve 6 ila ≤12 ay) ve kronik ITP hastalarında %87 (%95 CI: %60 ila %98) olmuştur. Çalışmadaki ilk 6 ay boyunca kurtarma tedavisi olmaksızın ardışık 8 değerlendirmenin en az 6'sında trombosit sayısının ≥50 000/µl olması olarak tanımlanan kalıcı yanıt oranı yeni tanı konmuş ITP hastalarında %71 (%95 GA: %56 ila %83), persistan ITP hastalarında (sırasıyla ITP tanısı 3 ila <6 ay ve 6 ila ≤12 ay) %81 (%95 GA: %58 ila %95) ve %72 (%95 GA: %47 ila %90,3) ve kronik ITP hastalarında %80 (%95 GA: %52 ila %96) olmuştur.

WHO Kanama Ölçeği ile değerlendirildiğinde, 4. haftada kanaması olmayan yeni tanı konmuş ve inatçı ITP hastalarının oranı, başlangıçtaki %37 ila %57'ye kıyasla %88 ila %95 arasında değişmiştir. Kronik ITP hastaları için bu oran başlangıçtaki %73'e kıyasla %93 olmuştur.
Eltrombopagın güvenliği, tüm ITP kategorilerinde tutarlıydı ve bilinen güvenlik profiliyle uyumluydu.

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.

TRAl 15450 (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 6).

Tablo 6: Kronik ITP'li pediyatrik hastalarda yaş grubuna göre kalıcı trombosit yanıtı

	Eltrombopag n/N (%) [%95 GA]	Plasebo n/N (%) [%95 GA]
Grup 1 (12 ila 17 yaş)	9/23 (%39) [%20, %61]	1/10 (%10) [%0, %45]

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Grup 2 (6 ila 11 yaş)	11/26 (%42) [%23, %63]	0/13 (%0) [N/A]
Grup 3 (1 ila 5 yaş)	5/14 (%36) [%13, %65]	0/6 (%0) [N/A]

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

Başlangıçta eltrombopag grubundaki hastaların %71'i ve plasebo grubundakilerin %69'u herhangi bir kanama bildirmiştir (WHO Derece 1-4). Hafta 12'de herhangi bir kanama bildiren eltrombopag hastalarının oranı, başlangıca göre yarı yarıya azalmıştır (%36). Diğer yandan hafta 12'de plasebo hastalarının %55'i herhangi bir kanama bildirmiştir.
Hastaların sadece çalışmanın açık etiketli fazında başlangıçtaki ITP tedavilerini azaltma ya da bırakmalarına izin verilmiştir ve hastaların %53'ü (8/15), ağırlıklı olarak kortikosteroidler olmak üzere başlangıçtaki ITP tedavisini kurtarma tedavisine gerek duymadan azaltabilmiş (n=l) 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 oram olmuştur. Hastalar, < 30.000/mikrolitre trombosit sayısı (n=67) ile önceki en az bir ITP tedavisine yanıt vermemiş ya da bu tedavi altında nüks yaşamıştır. Çalışmanın randomize dönemi sırasında hastalar üç yaş grubu sınıfına göre (2:1) eltrombopaga (n=45) veya plaseboya (n=22) randomize edilmiştir. Eltrombopag dozu, hasta bazında trombosit sayısı doğrultusunda ayarlanabilmiştir.

Genel olarak, plasebo hastalarına (%32) kıyasla eltrombopag hastalarının (%62) istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmıştır (Olasılık oranı: 4.3 [%95 GA: 1,4; 13,3] p=0,011).

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

Kronik hepatit C ile ilişkili trombositopeni çalışmaları

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

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

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

Her iki HCV çalışmasında, plasebo ile tedavi edilenlere (n=65, %13) kıyasla eltrombopag ile tedavi edilen hastaların (n=201, %21) önemli ölçüde daha büyük bir kısmı SVR elde etmiştir (bkz. Tablo 7). SVR'ye ulaşan hastaların oranındaki iyileşme, randomizasyon katmanındaki (başlangıç trombosit sayısı (< 50.000'e karşı > 50.000), viral yük (< 800.000 IU/mL'ye karşı ≥ 800.000 IU/mL) ve genotipteki tüm alt gruplarda tutarlı görülmüştür. (2/3'e karşı 1/4/6).

Tablo 7: ENABLE 1 ve ENABLE 2'deki HCV'li hastaların virolojik cevabı

	Birleştirilmiş veriler		**ENABLE 1[a]**		**ENABLE 2[b]**	
Hedef trombosit sayısına ulaşan ve antiviral tedaviye başlayan hastalar [c]	1,439/1,520 (%95)		680/715(%95)		759/805 (%94)	
	Eltrombopag	**Plasebo**	**Eltrombopag**	**Plasebo**	**Eltrombopag**	**Plasebo**
Antiviral tedavi fazına giren hastaların toplam sayısı	**n=956**	**n=485**	**n=450**	**n=232**	**n=506**	**n=253**
	Virolojik cevaba ulaşan hastaların 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]						

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

≤ 35g/L	11	11	
> 35g/L *MELD puanı* [f]	25	16	
≥ 10	18	10	
< 10	23	17	

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

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

[c] Hedef trombosit sayısı ENABLE 1 için ≥ 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 çekti

[d] plaseboya karşı eltrombopag için p değeri < 0,05

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

[f] post-hoc analizler

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

TRA100773A ve TRA100773B çalışmalarındaki 88 hastada elde edilen plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri bir popülasyon PK analizindeki 111 sağlıklı erişkin denekte elde edilen veriler ile birleştirilmiştir. ITP hastaları için plazma eltrombopag EAA0-τ ve Cmaks hesaplamaları sunulmaktadır (Tablo 8).

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

Eltrombopag Dozu günde bir kez	N	$EAA_{(0-\tau)}$[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)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

75 mg	26	168 (143,198)	12,7 (11,0, 14,5)

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

TPL103922/ENABLE 1 ve TPL108390/ENABLE 2 faz III çalışmalarına kayıtlı HCV'li 590 hastada toplanan plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri, bir popülasyon PK analizinde faz II çalışma TPL102357'ye kayıtlı HCV'li hastalardan ve sağlıklı yetişkin deneklerden alınan verilerle birleştirildi. Faz III çalışmalarına kayıtlı HCV'li hastalar için plazma eltrombopag Cmax ve EAA0-τ tahminleri, Tablo 9'da çalışılan her doz için sunulmuştur.

Tablo 9: Kronik HCV'li hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri

Eltrombopag Dozu (günde bir)	**N**	**EAA0-τ (mikrogram.s/mL)**	**Cmax (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 (%95 GA) olarak sunulur.
$EAA_{(0-\tau)}$ ve Cmax, her hasta için verilerdeki en yüksek dozda popülasyon PK post-hoc tahminlerine dayanır.

Emilim

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

Biyotransformasyon

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

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

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

İn vitro çalışmalar, eltrombopagın organik anyon taşıyıcı polipeptit OATP1B1 için bir substrat olmadığını, ancak bu taşıyıcının bir inhibitörü olduğunu göstermiştir (IC50 değeri 2,7 µM (1,2 µg/mL). *İn vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopagın meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü (2,7 µM IC50 değeri (1,2 µg/mL) olduğunu göstermiştir.

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Böbrek yetmezliği:
Eltrombopag farmakokinetiği böbrek yetmezliği bulunan erişkin hastalara eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ 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 mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dikkatli kullanılmalı ve hastalar örneğin serum kreatinin testi ve/veya idrar analizi yapılarak yakından izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Eltrombopagın etkililiği ve güvenliliği hem orta ve ağır düzeyde böbrek yetmezliği hem de karaciğer bozukluğu olan hastalarda saptanmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Eltrombopag farmakokinetiği karaciğer yetmezliği bulunan erişkin hastalara eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag EAA0-∞ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %41 daha yüksek olup orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde %80 ila %93 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve 24 belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir.

Tekrarlanan uygulamayı takiben karaciğer yetmezliğinin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 28 sağlıklı yetişkin ve karaciğer yetmezliği olan 714 hastada (673 HCV'li hasta ve başka bir etiyolojiye sahip kronik karaciğer hastalığı olan 41 hasta) bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirildi. 714 hastanın 642'sinde hafif karaciğer yetmezliği, 67'sinde orta derecede karaciğer yetmezliği ve 2'sinde şiddetli karaciğer yetmezliği vardı. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma eltrombopag EAA(0-τ) değerleri yaklaşık %111 (%95 GA: %45 ila %283) ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastaların plazma eltrombopag EAA(0-t) değerleri yaklaşık %183 daha yüksektir (%95 CI:%90 ila %459).

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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 Doğu-Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %49 daha yüksektir (bkz. Bölüm 4.2).

Doğu/Güneydoğu-Asya etnik kökeninin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, HCV'li 635 hastada (145 Doğu Asyalı ve 69 Güneydoğu Asyalı) bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen tahminlere dayalı olarak, Doğu/Güneydoğu-Asyalı hastalar, ağırlıklı olarak Beyaz ırktan olan diğer ırklardan hastalara kıyasla yaklaşık %55 daha yüksek plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerlerine sahiptir (bkz. Bölüm 4.2).

Cinsiyet:
Cinsiyetin eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi 111 sağlıklı erişkin (14 kadın) ve 88 ITP hastasında (57 kadın) yapılan bir popülasyon farmakokinetik analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Popülasyon farmakokinetik analizi hesaplamalarına göre kadın ITP hastalarında erkek hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %23 daha yüksektir.

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

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

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

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

pediyatrik ve erişkin hastalar arasında uyumlu olmuştur. Doğu/Güneydoğu Asyalı pediyatrik ITP hastalarında plazma eltrombopag EAA(0-τ) değerleri, Asyalı olmayan hastalara göre %43 daha yüksek olmuştur. Pediyatrik kız hastaların EAA(0-τ) değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.

Eltrombopagın ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 10'da gösterilmektedir.

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

Yaş	**C_{maks} (mcg/mL)**	**$EAA_{(0-\tau)}$ (mcg.sa/mL)**
12 ila 17 yaş (n=62)	6,80 (6,17; 7,5)	103 (91,1; 116)
6 ila 11 yaş (n=68)	10,3 (9,42; 11,2)	153 (137; 170)
1 ila 5 yaş (n=38)	11,6 (10,4; 12,9)	162 (139; 187)

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi ve tekrarlanan doz toksisitesi

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

Tedavi ile ilişkili katarakt kemirgenlerde saptanmış olup doza ve zamana bağlı bulunmuştur. 75 mg/gün uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 6 katı maruziyette farelerde 6 ve sıçanlarda 28 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 75 mg/gün dozunda uygulanan ITP hastalarında EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 katı maruziyette, farelerde 13 ve sıçanlarda 39 haftalık dozlamdan sonra katarakt gözlenmiştir. 4-32. günler arasında (doz uygulama dönemi sonunda yaklaşık olarak 2 yaşındaki bir insana eşit) dozlar uygulanan, 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 (75 mg/gün dozunda yetişkin veya pediatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 2 katı ve EAA'ya göre 100 mg/gün dozunda HCV hastalarında insan klinik maruziyetine eşdeğer).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir.
En düşük dozdaki maruziyet, yetişkin veya pediyatrik ITP hastalarında 75 mg/gün dozdaki EAA'ya dayalı insan klinik maruziyetinin 1,2 veya 0,8 katı ve EAA'ya dayalı olarak HCV hastalarında 100 mg/gün dozunda insan klinik maruziyetinin 0,6 katıydı. Yetişkin ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 4 ve 2 katı, pediyatrik ITP hastalarında 75 mg/gün ve 2 insan klinik maruziyetinin 3 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta sonra veya köpeklerde 52 hafta sonra 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'ya göre 100 mg/gün dozunda HCV'li hastaların insan klinik maruziyetinin 2 veya eş katlarında, 75 mg/gün dozunda yetişkin ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 4 veya 2 katında ve pediyatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 veya 2 katında maruziyetlerde, sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik doz uygulamasından sonra herhangi bir hepatik etki gözlenmemiştir.

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

Sıçanlarda tolere edilemeyen 60 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP'li hastalarda insanlardaki klinik maruziyetin 6 veya 4 katı ve 100 mg/gün dozunda 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 (EAA'ya göre, 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 veya 2 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetin 2 katı) karsinojenik değildir. Eltrombopag bir bakteri mutasyon testi veya iki *in vivo* testte mutajenik veya klastojenik bulunmamıştır (mikronükleus ve programlanmamış DNA sentezi, C_{maks}'a göre 75 mg/gün uygulanan erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 8 katı ve 100 mg/gün dozunda HCV'li hastalarda insan klinik maruziyetin 7 katı). *İn vitro* fare lenfoma testinde eltrombopag marjinal anlamda pozitif bulunmuştur (mutasyon frekansında < 3 kat artış). Bu *in vitro* ve *in vivo* bulgular 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 matemal 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 fetusun maruz kalacağı potansiyel riskten daha fazla değilse gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.6). Eltrombopag sıçanlarda test edilen en yüksek 40 mg/kg/gün dozunda (EAA'ya göre 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 matemal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (Fl) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm Fl sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

Fototoksisite

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin Selüloz PH 101
Povidon K30
Mannitol
Mikrokristalin Selüloz PH 102
Sodyum Nişasta Glikolat Tip A
Krospovidon
Magnezyum Stearat

Film Kaplama Malzemesi
Hipromelloz (6 mPas)
Polietilen glikol 400
Titanyum dioksit
Kırmızı Demir Oksit
Sarı Demir Oksit

6.2 Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü
24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda 14 film kaplı tablet içeren Alu/Alu blister ambalajda takdim edilmektedir.

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

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.,
No:10, 34885, Sancaktepe / İstanbul
Tel: 0216 564 80 00
Faks: 0216 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI
2026/442

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 10.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.
Belge doğrulama kodu: 3BDB49A4-4AB6-4B57-82DB-ADDEAB8AEE93 Belge doğrulama adresi: https://www.turkiye.gov.tr/saglik-bakanligi-ebys