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

REVOLADE 25 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

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

Erişkinler

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni

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

6 ve 17 yaş arası pediyatrik ve erişkin popülasyon

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

1-5 yaş arası pediyatrik popülasyon

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

Takip ve doz ayarlaması

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

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

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

Tablo 1 ITP hastalarında Eltrombopag dozunun ayarlanması

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

*Günaşırı 25 mg eltrombopag kullanan hastalarda doz günde bir kez 25 mg'a yükseltilir.
**Günde bir kez 25 mg eltrombopag kullanan hastalarda günde bir kez 12.5 mg dozunu vermek ya da alternatif olarak günaşırı 25 mg dozunu vermek düşünülmelidir.

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

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

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

Tedavinin kesilmesi

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

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

Şiddetli Aplastik Anemi:

Başlangıç Doz Rejimi

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

İzlem ve doz ayarlaması

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

Tablo 2 Şiddetli aplastik anemi hastalarında eltrombopag doz ayarlamaları

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

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

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

Eğer azaltılmış dozda 8 hafta sonrasında sayılar stabil seyrederse, eltrombopag tedavisine son verilir ve kan sayımları monitorize edilir. Trombosit sayıları < 30.000/mikrolitre'ye, hemoglobin < 9 g/dL'ye veya ANC < 0.5 x 10^9/L'ye düşerse, eltrombopaga önceki etkili dozdan tekrar başlanabilir.

Tedaviye son verme

Eğer eltrombopag ile 16 haftalık tedaviden sonra herhangi bir hematolojik yanıt görülmezse, tedaviye son verilir. Yeni sitogenetik anormallikler tespit edilirse eltrombopag tedavisine son vermenin uygunluğu değerlendirilir *(*bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). Aşırı trombosit sayısı yanıtları (Tablo 2'de gösterildiği gibi) veya önemli karaciğer testi anormallikleri de eltrombopag tedavisine son verilmesini gerektirir (bkz. bölüm 4.8).

Uygulama şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

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

Karaciğer yetmezliği olan şiddetli aplastik anemi hastaları, eltrombopag tedavisine günde bir kez 25 mg dozu ile başlamalıdır (bkz. bölüm 5.2). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eltrombopag dozu başlatıldıktan sonra, doz yükseltilmeden önce 2 hafta beklenir.

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

Pediyatrik popülasyon:

REVOLADE sınırlı etkililik ve güvenlilik verisi nedeniyle kronik ITP'de 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için önerilmemektedir. Şiddetli aplastik anemi (SAA) hastası çocuk ve adölesanlarda (<18 yaş) eltrombopagın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriyatrik popülasyon:

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

75 yaşın üzerindeki şiddetli aplastik anemi hastalarında eltrombopag kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. Bu hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Doğu Asyalı hastalar:

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

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatoksisite riski

Hepatoksisiteye neden olabilir; Serum ALT, AST ve bilirubin düzeyleri eltrombopag tedavisine başlanmadan, doz ayarlama fazında 2 haftada bir ve stabil bir doz uygulanmaya başlandıktan sonra ayda bir ölçülmelidir. Eltrombopag; UGT1A1 ve OATP1B1'i inhibe eder, bu da dolaylı hiperbilirubinemiye yol açabilir. Eğer bilirubin seviyeleri yükseldiyse fraksiyonasyona bakılmalıdır. Üç ila beş günde bir test tekrarlanarak anormal serum karaciğer testleri değerlendirilmelidir. Anomaliler doğrulanırsa serum karaciğer testleri söz konusu anomaliler geçene, stabil hale gelene veya bazal değerlere dönene kadar izlenmelidir. ALT düzeyleri yükselirse (karaciğer fonksiyonu normal hastalarda ≥ 3 x ULN veya tedavi öncesinde transaminazlarında yükselmeler olan hastalarda başlangıç değerinin ≥ 3 katı ya da > 5 x ULN [hangisi daha düşükse]) ve aşağıdaki özellikler söz konusu ise eltrombopag kesilmelidir:

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

Hepatotoksisite riski:

Eltrombopag uygulaması hayati risk taşıyabilecek anormal karaciğer fonksiyonu ve şiddetli hepatotoksisiteye neden olabilir. Eltrombopag ile yapılan kronik ITP ile ilgili kontrollü klinik

çalışmalarda serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST) ve bilirubin düzeylerinde artışlar gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Bu bulgular çoğunlukla hafif (Derece 1-2) ve reversibl olup karaciğer yetmezliğini gösteren klinik açıdan anlamlı semptomlar eşlik etmemiştir. Kronik ITP ile ilgili plasebo kontrollü üç çalışmada, plasebo grubunda 1 hasta ve eltrombopag grubunda bir hastada Derece 4 karaciğer testi anormalliği görülmüştür. Kronik ITP'li pediyatrik hastalardaki (1-17 yaş) plasebo kontrollü iki çalışmada, eltrombopag ve plasebo gruplarının sırasıyla %4.7 ve %0'ında normalin üst sınırının (x ULN) yaklaşık 3 katı ALT değerleri bildirilmiştir.

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

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

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

Trombotik/Tromboembolik komplikasyonlar:

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

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

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

Eltrombopag invazif prosedürlere hazırlık aşamasında kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda trombositopeni tedavisi için endike değildir.

Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben kanama:

Eltrombopag ile tedavi kesildikten sonra ITP hastalarında trombositopeni yeniden oluşması olasıdır. Eltrombopag tedavisinin kesilmesini takiben trombosit sayıları hastaların çoğunda 2 hafta içerisinde bazal düzeylere dönmekte ve bu durum kanama riskini artırarak bazı vakalarda kanamaya neden olmaktadır. Eltrombopag tedavisi antikoagülan veya antitrombosit maddeler kullanılırken kesilirse bu risk artmaktadır. Eltrombopag tedavisi kesildiğinde güncel tedavi kılavuzlarına göre ITP

tedavisine yeniden başlanması önerilmektedir. Ek tıbbi tedavi antikoagülan ve/veya antitrombosit tedavisinin kesilmesi, antikoagülasyonun tersine çevrilmesi veya trombosit desteğini içerebilir. Eltrombopag tedavisinin kesilmesinden sonraki 4 hafta süreyle trombosit sayımları haftada bir kez izlenmelidir.

Kemik iliği retikülin oluşumu ve kemik iliği fibrozu riski:

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

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

Mevcut Miyelodisplastik Sendromun (MDS) progresyonu:

TPO-R agonistleri trombopoietik progenitör hücre ekspansiyonu, diferansiyasyonu ve trombosit üretimini sağlayan büyüme faktörleridir. TPO-R daha çok myeloid seri hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir. TPO-R agonistleri için teorik olarak MDS gibi mevcut hematopoietik malignitelerde ilerlemeyi stimüle edebileceği yönünde bir endişe mevcuttur.

MDS'li hastalarda bir TPO-R agonistinin kullanıldığı klinik çalışmalarda, blast hücre sayılarında geçici artış vakaları gözlenmiştir ve MDS hastalığının akut myeloid lösemiye (AML) progresyonu olguları bildirilmiştir. Yetişkinlerde ve yaşlı hastalarda ITP veya SAA tanısı, trombositopeni ile 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.

Kemoterapinin neden olduğu trombositopeni ya da MDS dahil olmak üzere diğer trombositopenik durumlarda kullanıldığında eltrombopagın etkililiği ve güvenliliği saptanmamıştır. Eltrombopag, ruhsatlı endikasyonu haricinde, MDS ya da başka herhangi bir trombositopeni nedenine bağlı olarak trombositopeni tedavisine yönelik klinik çalışmalar dışında kullanılmamalıdır.

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

SAA hastalarında sitogenetik anormalliklerin görüldüğü bilinmektedir. Eltrombopagın SAA hastalarında sitogenetik anormallikler riskini artırıp artırmadığı bilinmemektedir. Eltrombopag ile yürütülen bir faz II SAA klinik çalışmasında yeni sitogenetik anormallikler hastaların %19'unda gözlenmiştir [8/43 (bunlardan 5'inde kromozom 7'de değişiklikler olmuştur)]. Çalışma sırasında sitogenetik anormalliğe kadar geçen medyan süre 2.9 ay olmuştur.

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

İmmün sistemi baskılayan tedavilere dirençli ya da bu tür bir terapi ile önceden yoğun ön tedavi görmüş SAA hastalarında eltrombopaga başlanmadan önce, tedavinin üçüncü ayında ve bundan sonraki 6. ayda sitogenetik için aspirasyonu da içeren kemik iliği biyopsisi önerilir. Yeni sitogenetik anormalliklerin tespit edilmesi durumunda eltrombopag tedavisine devamın uygunluğu değerlendirilmelidir.

Oküler değişiklikler:

Kemirgenlerde eltrombopag ile yapılan toksikoloji çalışmalarında katarakt gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu bulgunun klinik anlamlılığı bilinmemektedir. Katarakt için hastaların rutin monitörizasyonu önerilmektedir. Hemorajiler retina (preretinal) yüzeyinde, retina altında (subretinal) veya retinal dokuda oluşur. Çocuklarda kullanım öncesi göz muayenesini ve kullanım sırasında da katarakt olasılığının takibi önerilir.

QT/QTc uzaması:

Sağlıklı gönüllülerde günde 150 mg dozda yapılan bir QTc çalışmasında kardiyak repolarizasyonda klinik olarak anlamlı bir etki görülmemiştir. QTc intervali uzaması ITP hastalarında yapılan klinik çalışmalarda bildirilmiştir ancak bu bulgunun önemi bilinmemektedir.

Eltrombopag tedavisine yanıt kaybı:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

Laboratuvar testleri ile etkileşim:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eltrombopag'ın diğer ilaçlar üzerindeki etkileri

HMG-CoA redüktaz inhibitörleri:

İn vitro çalışmalar eltrombopagın organik anyon taşıyıcı polipeptidi OATP1B1 için bir substrat olmadığını ancak bu taşıyıcının bir inhibitörü olduğunu göstermiştir. *İn vitro* çalışmalar ayrıca eltrombopagın bir meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü olduğunu göstermiştir. Beş gün süreyle günde bir kez 75 mg eltrombopag ile tek doz 10 mg OATP1B1 ve BCRP substratı rosuvastatin'in 39 sağlıklı erişkin deneğe uygulanımı plazma rosuvastatin C_{maks} değerini %103 (%90 GA: %82, %126) ve $EAA_{0-\infty}$ değerini %55 (%90 GA: %42, %69) artırmıştır. Pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin ve lovastatin dahil diğer HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ile etkileşimler beklenmektedir. Eltrombopag ile birlikte uygulandığında daha düşük bir statin dozu düşünülmeli ve hasta statinlerin yan etkileri için dikkatli şekilde izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

OATP1B1 ve BCRP substratları:

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

Sitokrom P450 substratları:

İnsan karaciğer mikrozomları kullanılan çalışmalarda eltrombopag (100 µM'ye kadar) CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ve 4A9/11 enzimleri için *in vitro* inhibisyon sergilememiş olup prob substratlar olarak paklitaksel ve diklofenak kullanılarak ölçülen CYP2C8 ve CYP2C9 için bir

inhibitör etkisi yaratmıştır. Sağlıklı 24 erkek gönüllüye 7 gün süreyle günde bir kez 75 mg dozunda eltrombopag uygulanımı insanlarda 1A2 (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).

Diğer ilaçların eltrombopag üzerindeki etkileri

Siklosporin:

İn vitro çalışmalar eltrombopagın bir meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratı ve inhibitörü olduğunu göstermiştir. Bir arada 200 mg ve 600 mg siklosporin (BCRP inhibitörü) ile birlikte uygulanmasıyla eltrombopag maruziyetinde bir düşüş gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.2). 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 antiasidin (1524 mg alüminyum hidroksit 1425 mg magnezyum karbonat) birlikte uygulanımı eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değerini %70 (%90 GA: %64, %76) ve C_{maks} değerini %70 (%90 GA: %62, %76) azaltmıştır. Şelasyona bağlı olarak eltrombopag emiliminde anlamlı düşüşün önlenmesi için eltrombopag; antiasidler, süt ürünleri ve mineral takviyeleri gibi polivalan katyonlar içeren diğer ürünler ile bu tür ilaçlardan eltrombopag en az 2 saat önce veya 4 saat sonra uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Gıdalarla etkileşim:

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

Lopinavir/ritonavir:

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

ITP tedavisi için tıbbi ürünler:

ITP tedavisi için klinik çalışmada eltrombopag ile kombinasyon halinde kullanılmış tıbbi ürünler kortikosteroidler, danazaol, 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).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Veri bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

REVOLADE'in 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 REVOLADE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve REVOLADE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

İnsandakine benzer maruziyetlerde erkek ve dişi sıçanlarda fertilite etkilenmemiştir. Diğer yandan, insanlar için risk olasılık dışı bırakılamamaktadır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen Etkiler

Güvenlilik profilinin özeti:

Kontrol gruplarına yer verilen 4 ve kontrol gruplarına yer verilmeyen 2 klinik çalışmada 530 erişkin kronik ITP hastası eltrombopag ile tedavi edilmiştir. Eltrombopaga ortalama maruziyet süresi 260 gün olmuştur. En ciddi advers reaksiyonların hepatotoksisite ve trombotik/tromboembolik olaylar olduğu belirlenmiştir. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar şunları içermiştir: baş ağrısı, anemi, iştah azalması, uykusuzluk, öksürük, bulantı, ishal, saç kaybı, kaşıntı, kas ağrısı, pireksi, bitkinlik, grip benzeri hastalık, halsizlik, üşüme ve periferik ödem.

Kontrol gruplarına yer verilen 2 çalışmada 171 kronik pediyatrik ITP hastası eltrombopag ile tedavi edilmiştir. Medyan maruziyet süresi 171 gün olmuştur. 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, ishal, pireksi, rinit, karın ağrısı, orofarenks ağrısı, diş ağrısı, döküntü, AST artışı ve rinore.

Eltrombopagın şiddetli aplastik anemideki güvenliliği tek kollu, açık etiketli bir çalışmada değerlendirilmiştir (N=43); bu çalışmada 12 hasta (%28) > 6 ay ve 9 hasta (%21) > 1 yıl süreyle tedavi edilmiştir. En önemli ciddi advers reaksiyonlar febril nötropeni ve sepsis/enfeksiyon olmuştur. Hastaların en az %10'unda görülen en yaygın advers reaksiyonlar şunları içermiştir: baş ağrısı, sersemlik, uykusuzluk, öksürük, dispne, orofarinks ağrısı, rinore, abdominal ağrı, ishal, bulantı, transaminazlarda artış, ekimoz, eklem ağrısı, kas spazmları, uzuvlarda ağrı, yorgunluk, ateşli nötropeni ve pireksi.

Aşağıda araştırmacının tedavi ile ilişkili olarak değerlendirdiği yan etkiler [yetişkin ITP için çalışmalar (N=550), pediatrik ITP için çalışmalar (N=107), SAA için çalışmalar (N=43) 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:	Rinit*
Yaygın olmayan:	Farenjit, idrar yolu enfeksiyonu, grip, oral herpes, pnömoni, sinüzit, tonsillit, solunum yolu enfeksiyonu, diş eti iltihabı, 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 olmayan:	Anemi, anizositoz, eozinofili, hemolitik anemi, lökositoz, miyelositoz, trombositopeni, artan hemoglobin, artan bant nötrofil sayımı, azalan hemoglobin, miyelosit varlığı, artan trombosit sayısı, azalan lökosit sayısı

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan:	Aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

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

Psikiyatrik hastalıklar

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

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Parestezi

Yaygın olmayan: Hipoestezi, somnolans, migren, tremor, denge bozukluğu, dizestezi, hemiparezi, auralı migren, periferik nöropati, periferik duyusal nöropati, konuşma bozukluğu, toksik nöropati, vasküler baş ağrısı

Göz hastalıkları

Yaygın: Göz kuruluğu

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Kulak ağrısı, vertigo

Kardiyak hastalıklar

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

Vasküler hastalıklar

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

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük*, orofarenks ağrısı*, rinore*

Yaygın olmayan: Pulmoner embolizm, pulmoner infarktüs, nazal rahatsızlık, orofaringeal çatlama, orofaringeal ağrı, sinüs bozukluğu, uykuda apnesi sendromu

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, diyare×, ağız ülseri, diş ağrısı*

× Pediyatrik ITP'de çok yaygın

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu, kusma, karın ağrısı, glosodini, ağızda hemoraji, abdominal hassasiyet, feçeste renk değişikliği, flatülans, gıda zehirlenmesi, sık bağırsak hareketleri, hematemez, oral rahatsızlık

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Artan alanin aminotransferaz**, artan aspartat aminotransferaz**, hiperbilirubinemi, anormal hepatik fonksiyon

Yaygın olmayan: Kolestaz, hepatik lezyon, hepatit, ilaçla indüklenen karaciğer hasarı

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Döküntü, alopesi
Yaygın olmayan:	Hiperhidroz, jeneralize prürit, ürtiker, dermatoz, peteşi, 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 olmayan:	Böbrek yetmezliği, lökositüri, lupus nefrit, noktüri, proteinüri, kan üre düzeyinde artış, kan kreatinin düzeyinde artış, idrar protein/kreatinin oranında artış

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:	Menoraji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın:	Pireksi*
Yaygın olmayan:	Göğüs ağrısı, sıcak basması, damar ponksiyon yerinde hemoraji, asteni, sinirlilik hissi, yaralarda enflamasyon, kırıklık, pireksi, yabancı cisim hissi

Araştırmalar

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

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın olmayan:	Güneş yanığı

* Pediyatrik çalışmalarda (1-17 yaş arası) ek olarak gözlenen istenmeyen etkiler

SAA çalışma popülasyonu:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:	Nötropeni, dalak enfarktüsü

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:	Aşırı demir yüklenmesi, iştah azalması, hipoglisemi, iştah artışı

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın:	Uykusuzluk
Yaygın:	Anksiyete, depresyon

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın:	Baş ağrısı, sersemlik
Yaygın:	Senkop

Göz hastalıkları

Yaygın:	Göz kuruluğu, göz kaşıntısı, katarakt, göz akında sararma, bulanık görme, görme bozukluğu, vitröz uçan cisimler

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın:	Öksürük, dispne, orofarinks ağrısı, rinore
Yaygın:	Epistaksis

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın:	Abdominal ağrı, ishal, bulantı
Yaygın:	Diş eti kanaması, oral mukozada kabarcıklar, oral ağrı, kusma, abdominal rahatsızlık, abdominal ağrı, kabızlık, abdominal gerginlik, disfaji, dışkıda renk bozukluğu, dil şişmesi, gastrointestinal motilite bozukluğu, flatulans

Hepato-bilier hastalıklar

Çok yaygın:	Transaminazlarda artış
Yaygın:	Kan bilirubin artışı (hiperbilirubinemi), sarılık
Bilinmeyen:	İlaçla indüklenen karaciğer hasarı*

*İlaçla indüklenen karaciğer hasarı ITP'li hastalarda bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın:	Ekimoz
Yaygın:	Peteşi, döküntü, kaşıntı, ürtiker, deri lezyonu, maküler döküntü
Bilinmeyen:	Deride renk değişikliği, deri hiperpigmentasyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın:	Eklem ağrısı, kas spazmları, uzuvlarda ağrı
Yaygın:	Sırt ağrısı, kas ağrısı, kemik ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın:	Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın:	Yorgunluk, ateşli nötropeni, pireksi
Yaygın:	Asteni, periferik ödem, üşüme, kırıklık

Araştırmalar

Yaygın:	Kan kreatin fosfokinaz artışı

Seçilmiş istenmeyen etkiler ile ilgili açıklamalar

Trombotik/Tromboembolik olaylar (TEO'lar)

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

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

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

Tedavinin kesilmesini takiben trombositopeni

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

Artan kemik iliği retikülin düzeyi

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

Sitogenetik anormallikler

Tek kollu, açık etiketli bir SAA çalışmasında hastaların kemik iliği aspirasyon materyalleri sitogenetik anormallikler açısından değerlendirilmiştir. Sekiz hastada (%19) yeni sitogenetik anormallikler meydana gelmiş olup bunlar arasında 5 hastada kromozom 7'de değişiklikler söz konusu olmuştur. Devam etmekte olan iki çalışmada (ELT116826 ve ELT116643), sitogenetik anormallikler 4/28 (%14) ve 4/62 (%6) hastada görülmüştür.

Hematolojik maligniteler

Tek kollu, açık etiketli bir SAA çalışmasında hastaların üçü (%7), eltrombopag ile tedavi sonrasında MDS tanısı almıştır. Devam etmekte olan iki çalışmada (ELT116826 ve ELT116643), hastaların 1/28'i (%4) ve 1/62'si (%2) MDS veya AML tanısı almıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

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

ITP klinik çalışmalarında bir deneğin 5000 mg eltrombopag aldığı bir dozaşımı raporu mevcuttur. Bildirilen 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 megakaryopoez diferansiasyonunun indüklemektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Klinik çalışmalar

Kronik immün (idiyopatik) trombositopeni (ITP) çalışmaları

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

Çift kör plasebo kontrollü çalışmalar

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

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

Medyan trombosit sayımı başlangıçta her iki tedavi grubunda 16.000/mikrolitre olup eltrombopag grubunda 15. günden başlanarak tüm tedavi vizitlerinde 50.000/mikrolitre değerinin üstünde kalırken plasebo grubunda 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

	Eltrombopag N = 135	Plasebo N = 62
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
Trombosit sayımı ≥ 50.000-400.000/mikrolitre olan hastaların kümülatif sayısı, Ortalama (SS)	11.3 (9.46)	2.4 (5.95)
Değerlendirmelerin %≥75'inde hedef aralıkta olan hastalar (50.000 ila 400.000/ mikrolitre), n (%)	51 (38)	4 (7)
P-değeri [a]	< 0.001	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 1-4) gelişen hastalar, n (%)	106 (79)	56 (93)
P-değeri [a]	0.012	
6 aylık sürede herhangi bir zamanda kanama (WHO Grade 2-4) gelişen hastalar, n (%)	44 (33)	32 (53)
P-değeri [a]	0.002	
Kurtarma tedavisi gereken hastalar, n (%)	24 (18)	25 (40)
P-değeri [a]	0.001	
Başlangıçta ITP tedavisi gören hastalar (n)	63	31
Başlangıçtaki tedavisini kesmek veya dozunu azaltmak isteyen hastalar, n (%)[b]	37 (59)	10 (32)
P-değeri [a]	0.016	

a - Randomizasyon basamaklandırma değişkenleri için ayarlanmış lojistik regresyon modeli

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

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

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

Tablo 4 : TRA100773B çalışmasındaki etkililik bulguları

	Eltrombopag N = 74	Plasebo N = 38
Önemli primer sonlanma noktaları		
Etkinlik analizi için uygun, n	73	37
Trombosit sayımı 42. dozlam gününe kadar ≥ 50.000/mikrolitre olan hastalar (başlangıçtaki < 30.000/mikrolitre sayımına kıyasla), n (%)	43 (59)	6 (16)
P değeri[a]	< 0.001	
Önemli sekonder sonlanma noktaları		
43. günde kanama değerlendirmesi yapılan hastalar, n	51	30
Kanama (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.

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

Açık etiketli EXTEND (TRA105325) uzatma çalışmasında eltrombopag 302 hastaya uygulanmış, 218 hasta 1 yılı, 180 hasta 2 yılı, 107 hasta 3 yılı, 75 hasta 4 yılı, 34 hasta 5 yılı ve 18 hasta 6 yılı tamamlamıştır. Medyan başlangıç trombosit sayısı, eltrombopag uygulamasından önce 19,000/µl olmuştur. Çalışmanın 1, 2, 3, 4, 5, 6 7. yıllarındaki medyan başlangıç trombosit sayıları ise sırasıyla 85,000/µl, 85,000/µl, 105,000/µl, 64,000/µl, 75,000/µl, 119,000/µl ve 76,000/µl bulunmuştur.

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

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası)

Eltrombopagın pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği iki çalışmada incelenmiştir.

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

Genel olarak, plaseboya (%3) kıyasla eltrombopag (%40) hastalarının istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmış olup (Olasılık oranı: 18.0 [%95 GA: 2.3, 140.9] p < 0.001) bu durum üç yaş grubunda da benzer bulunmuştur (Tablo 5).

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

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

Randomize dönem süresince plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha az sayıda eltrombopag hastasında kurtarma tedavisi gerekmiştir (%19 [12/63] karşısında %24 [7/29], p=0.032).

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

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

TRA108062 (PETIT): Birincil sonlanma noktası, randomize dönemde 1 ile 6. haftalar arasında en az bir seferinde ≥ 50.000/mikrolitre trombosit sayısına ulaşan hasta oranı olmuştur. Hastalar, <30.000/mikrolitre trombosit sayısı (n=67) ile önceki en az bir ITP tedavisine yanıt vermemiş ya da bu tedavi altında nüks yaşamıştır. Çalışmanın randomize dönemi sırasında hastalar 3 yaş grubu sınıfına göre (2:1) eltrombopaga (n=45) veya plaseboya (n=22) randomize edilmiştir. Eltrombopag dozu, hasta bazında trombosit sayısı doğrultusunda ayarlanabilmiştir.

Genel olarak, plasebo hastalarına (%32) kıyasla eltrombopag hastalarının (%62) istatistiksel olarak anlamlı daha büyük bir oranı birincil sonlanma noktasına ulaşmıştır (Olasılık oranı: 4.3 [%95 GA: 1.4, 13.3] p=0.011).

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

Şiddetli Aplastik Anemi

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

Olguların büyük kısmında (33 [77%]), herhangi bir sınıfta IST'a yeterli yanıtı olmama şeklinde tanımlanan 'primer refraktör hastalık' olduğu kabul edilmiştir. Kalan 10 hastada önceki tedavilere trombosit yanıtı yetersizdir. 10'u da önceden en az 2 IST rejimi ile tedavi edilmiş ve %50'si önceden az 3 IST rejimi almıştır. Fanconi anemisi, uygun tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon, nötrofillerde ≥%50 paroksismal nokturnal hemoglobinüri (PNH) klon boyutu tanılarına sahip hastalar çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışma başlangıcında medyan trombosit sayısı 20.000/mikrolitre, hemoglobin 8.4 g/dL, mutlak nötrofil sayısı (ANC) 0.58 x 10^9/L ve mutlak retikülosit sayısı 24.3 x10^9/L olmuştur. Hastaların %86'sı kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonuna, %91'i ise trombosit transfüzyonuna bağımlıdır. Hastaların büyük kısmı (%84) önceden immün sistemi baskılayıcı en az 2 tedavi görmüştür. Üç hastanın çalışma başlangıcında sitogenetik anormalliklerinin olduğu belirlenmiştir.

Birincil sonlanma noktası, 12 haftalık eltrombopag tedavisinden sonra değerlendirilen hematolojik yanıt olmuştur. Hematolojik yanıt, şu kriterlerden bir veya birkaçının karşılanması olarak tanımlanmıştır: 1) trombosit sayılarında başlangıç değerinin üzerinde 20.000/mikrolitre'ye yükselme veya en az 8 hafta süreyle transfüzyon bağımsızlığı ile birlikte stabil trombosit sayımları; 2) hemoglobinde > 1.5g/dL artış ya da ardışık 8 hafta boyunca ≥ 4 birim kırmızı kan hücresi (RBC) transfüzyonunda azalma; 3) %100 mutlak nötrofil sayısı (ANC) artışı veya > 0.5 x 10^9/L ANC artışı.

Hematolojik yanıt oranı %40 bulunmuş (17/43 hasta; %95 GA 25, 56), bunların büyük çoğunluğu tek gruba yanıt şeklinde olmuş (13/17, %76), ayrıca hafta 12'de iki gruba 3 yanıt ve üç gruba 1 yanıt tespit edilmiştir. Hematolojik yanıt ya da transfüzyondan bağımsızlık gözlenmediği takdirde 16 hafta sonra eltrombopag kesilmiştir. Yanıt veren hastalar çalışmanın uzatma fazında tedaviye devam etmiştir. Çalışmanın uzatma fazına toplam 14 hasta girmiştir. Bu hastaların 9'u çoklu gruba yanıt elde etmiş, 4/9'u tedavide kalmış ve 5'i aşamalı olarak eltrombopag tedavisini kesmiş ve yanıtını sürdürmüştür (medyan takip: 20.6 ay, aralık: 5.7 ila 22.5 ay). Kalan 5 hasta tedaviden ayrılmıştır; 3'ünde neden, 3.ay uzatma çalışması vizitinde relapstır.

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

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

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

TRA100773A ve TRA100773B çalışmalarındaki 88 hastada elde edilen plazma eltrombopag konsantrasyon-zaman verileri bir popülasyon PK analizindeki 111 sağlıklı erişkin denekte elde edilen veriler ile birleştirilmiştir. ITP hastaları için plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ ve C_{maks} hesaplamaları sunulmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6: ITP'li erişkinlerde kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametrelerinin geometrik ortalaması (%95 güven aralığı)

Eltrombopag Dozu, günde bir kez	**N**	**EAA(0-τ)[a], mikrogram.s/mL**	**Cmaks[a] , mikrogram/mL**
30 mg	28	47 (39, 58)	3.78 (3.18, 4.49)
50 mg	34	108 (88, 134)	8.01 (6.73, 9.53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11.0, 14.5)

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Eltrombopag temelde bölünme, oksidasyon ve konjugasyon yolları ile glukuronik asit, glutatiyon veya sistein aracılığıyla metabolize edilmektedir. İnsanlarda yapılan bir radyo işaretli çalışmada eltrombopag plazma radyokarbon $EAA_{0-\infty}$'nın yaklaşık %64'ünü oluşturmuştur. Ayrıca glukuronidasyon ve oksidasyon aracılığıyla oluşan minör metabolitler saptanmıştır. İnsanlarda radyo işaretli eltrombopag ile yapılan bir çalışmaya göre bir dozun yaklaşık %20'nin oksidasyon ile metabolize edildiği hesaplanmıştır. *İn vitro* çalışmalar, CYP1A2 ve CYP2C8'in eltrombopagın oksidatif metabolizmasından sorumlu izoenzimler olduğunu ileri sürmektedir. Glukuronidasyon için sorumlu izoenzimler olarak üridin difosfoglukuronil transferaz UGT1A1 ve UGT1A3 tanımlanmış olup bölünme yolağı için alt gastrointestinal kanaldaki bakterilerin sorumlu olabileceği belirtilmiştir.

Eliminasyon:

Emilen eltrombopag yoğun şekilde metabolize edilmektedir. Eltrombopag atılımının temel yolağı feçes (%59) olup dozun %31'i idrarda metabolitler olarak saptanmıştır. Değişmemiş ana bileşik

(eltrombopag) idrarda saptanmamıştır. Feçes yoluyla atılan değişmemiş eltrombopag dozun yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Eltrombopag'ın plazma eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 21-32 saattir.

Farmakokinetik etkileşimler

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

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. 200 mg siklosporinin (bir BCRP inhibitörü) bir arada uygulanması, eltrombopagın C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %25 ve %18 azaltmıştır. 600 mg siklosporin bir arada uygulandığında eltrombopagın C_{maks} ve EAA_{inf} değerlerini sırasıyla %39 ve %24 azaltmıştır.

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

Eltrombopagın tablet formundaki tek bir 50 mg dozunun süt ürünleri içeren standart, yüksek oranda kalori ve yüksek oranda yağ içeren bir kahvaltı ile birlikte uygulanması, plazma eltrombopag ortalama $EAA_{0-\infty}$ değerini %59 ve ortalama C_{maks} değerini %65 azaltmıştır.

Meyveler, yağsız jambon, et ve takviyesiz (kalsiyum, magnezyum veya demir ilavesiz) meyve suyu, takviyesiz soya sütü ve takviyesiz tahıllar gibi kalsiyum değeri düşük (<50 mg kalsiyum) gıdalar, kalori ve yağ içeriği fark oluşturmaksızın plazma eltrombopag maruziyetini önemli oranda etkilememiştir (bkz. bölüm 4.2 ve 4.5).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek Yetmezliği:

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

yapılarak yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2). Eltrombopagın etkililiği ve güvenliliği hem orta ve ağır düzeyde böbrek yetmezliği hem de karaciğer bozukluğu olan hastalarda saptanmamıştır.

Karaciğer Yetmezliği:

Eltrombopag farmakokinetiği karaciğer yetmezliği bulunan erişkin deneklere eltrombopag uygulandıktan sonra incelenmiştir. Tek doz 50 mg uygulandıktan sonra eltrombopag $EAA_{0-\infty}$ değeri sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif karaciğer yetmezliği olan deneklerde %41 daha yüksek olup orta şiddette ila şiddetli karaciğer yetmezliği olan deneklerde %80 ila %93 daha yüksektir. Karaciğer yetmezliği bulunan hastalar ile sağlıklı gönüllüler arasında maruziyette anlamlı bir örtüşme ve belirgin değişkenlik mevcuttur. Proteine yüksek oranda bağlanan bu tıbbi ürün için bağlanmamış eltrombopag (aktif) konsantrasyonları ölçülmemiştir.

Karaciğer yetmezliğinin, tekrarlı uygulama sonrasında eltrombopagın farmakokinetiği üzerindeki etkisi, 28 sağlıklı erişkin ve karaciğer yetmezliği olan 714 hastada (673 HCV'li hasta ve başka etiyolojiye sahip kronik karaciğer hastalığı olan 41 hasta) bir popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. Bu 714 hastanın 642'sında hafif karaciğer yetmezliği, 67'sinde orta dereceli karaciğer yetmezliği ve 2'sinde şiddetli karaciğer yetmezliği vardır. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri yaklaşık %111 (%95 GA: %45 ila %283) daha yüksek ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri yaklaşık %183 (%95 GA ~~CI~~: %90 ila %459) daha yüksek olmuştur.

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).

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 (Örn: Japon, Çinli, Tayvanlı ve Koreli) ITP hastalarında temelde Beyaz ırktan olan Doğu Asyalı olmayan hastalara kıyasla eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri vücut ağırlığı farklarına göre bir ayarlama olmaksızın yaklaşık %49 daha yüksektir (bkz. bölüm 4.2).

Cinsiyet:

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

Yaş:

Yaşın eltrombopag farmakokinetiği üzerindeki etkisi, yaşları 19 ile 74 arasında değişen 28 sağlıklı gönüllü, 673 HCV'li hasta ve 41 başka etiyolojiye bağlı kronik karaciğer hastasındaki bir popülasyon farmakokinetiği analizi kullanılarak değerlendirilmiştir. 75 yaş ve üzeri hastalarda eltrombopag kullanımı ile ilgili farmakokinetik verisi bulunmamaktadır. Modelin hesaplamasına dayalı olarak, yaşlı ($\geq$ 65 yaş) hastalarının plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, daha genç hastalar ile karşılaştırıldığında yaklaşık %41 daha yüksek bulunmuştur (bkz. bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon (1-17 yaş arası):

Eltrombopagın farmakokinetiği, iki çalışmada (TRA108062/PETIT ve TRA115450/PETIT-2) günde bir kez doz uygulanan 168 pediyatrik ITP hastasında değerlendirilmiştir. Oral uygulama (CL/P) sonrasında plazma eltrombopag görünür klirensi, beden ağırlığı ile orantılı artış göstermiştir.

Irk ve cinsiyetin hesaplanan eltrombopag CL/F değerleri üzerindeki etkileri, pediyatrik ve erişkin hastalar arasında uyumlu olmuştur. Doğu Asyalı pediyatrik ITP hastalarında plazma eltrombopag $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, Doğu Asyalı olmayan hastalara göre %43 daha yüksek olmuştur. Pediyatrik kız hastaların $EAA_{(0-\tau)}$ değerleri, erkek hastalara kıyasla %25 daha yüksek olmuştur.

Eltrombopagın ITP'li hastalardaki farmakokinetik parametreleri Tablo 7'de gösterilmektedir.

Tablo 7 ITP'li pediyatrik hastalarda geometrik ortalama (%95 GA) kararlı durum plazma eltrombopag farmakokinetik parametreleri (günde bir kez 50 mg doz rejimi)

Yaş	Cmaks (µm/ml)	$EAA_{(0-\tau)}$ (µm.hr/ml)
12 ila 17 yaş (n=62)	6.80 (6.17, 7.50)	103 (91.1, 116)
6 ila 11 yaş (n=68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 ila 5 yaş (n=38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Eltrombopag sıçan, fare veya köpeklerde özel TPO reseptör özgünlüğü nedeniyle trombosit üretimini stimüle etmemektedir. Bu nedenle söz konusu hayvanlardaki veriler üreme ve karsinojenisite çalışmaları dahil insanlarda eltrombopag farmakolojisi ile ilişkili potansiyel yan 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 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 (EAA'ya göre insanlardaki 75 mg/gün dozundaki erişkin veya pediyatrik ITP hastalardaki klinik maruziyetin 2 katı).

Renal tübüler toksisite fareler ve sıçanlarda genelde morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen maruziyetlerde 14 güne kadar süren çalışmalarda gözlenmiştir. Tübüler toksisite ayrıca farelerde 25, 75 ve 150 mg/kg/gün dozlarında 2 yıllık oral karsinojenisite çalışmasında da gözlenmiştir. Bu etkiler daha düşük dozlarda daha az şiddetli olup çeşitli rejeneratif değişiklikler ile karakterizedir. En düşük dozda maruziyet, EAA bazında 75 mg/gün dozunda erişkin veya pediyatrik ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin 1.2 veya 0.8 katında olmuştur. Renal etkiler EAA'ya göre insanlardaki klinik maruziyetin sırasıyla 4 ve 2 katı maruziyetlerde sıçanlarda 28 hafta ve köpeklerde 52 hafta sonra ITP hastalarında gözlenmemiştir.

Morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilen veya kötü tolere edilen dozlarda fare, sıçan ve köpeklerde sıklıkla serum karaciğer enzimlerinde bir artışın eşlik ettiği hepatosit dejenerasyonu ve/veya

nekrozu gözlenmiştir. EAA bazında, 75 mg/kg dozunda erişkin ITP hastalarındaki insan klinik maruziyetinin sırasıyla 4 veya 2 katında ve pediyatrik ITP hastalarında insan klinik maruziyetinin 3 veya 2 katında maruziyetlerde sıçanlarda (28 hafta) ve köpeklerde (52 hafta) kronik doz uygulamalarından sonra herhangi bir hepatik etki gözlenmemiştir.

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

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

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

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) 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 insanlardaki klinik maruziyetin 0.3 ila 0.5 katı) embriyofetal gelişim üzerinde bir etki mevcut değildir. Bununla birlikte, sıçanlarda maternal toksik 60 mg/kg/gün dozlarında (EAA'ya göre ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 6 katı), eltrombopag 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) erkeklerde fertiliteyi etkilememiştir. Sıçanlarda prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında maternal toksik olmayan dozlarda (10 ve 20 mg/kg/gün) F0 dişi sıçanlarda gebelik, partürisyon veya laktasyonda istenmeyen etki gözlenmemiş olup yavrularda (F1) büyüme, gelişim, nörodavranış veya üreme fonksiyonunda da etki gözlenmemiştir. Eltrombopag ürünün F0 annelere uygulanmasını takiben 22 saatlik numune alma periyodunda tüm F1 sıçan yavrularının plazmasında tespit edilmiş olup sıçanlarda eltrombopag maruziyetinin olasılıkla laktasyon aracılığıyla gerçekleştiğini düşündürmektedir.

İn vitro eltrombopag çalışmaları potansiyel bir fototoksisite riski düşündürmekle birlikte kemirgenlerde kütanöz fototoksisite (EAA'ya göre erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin 10 veya 7 katı) veya oküler toksisite (EAA'ya göre erişkin veya pediyatrik ITP hastalarında insanlardaki klinik maruziyetin ≥ 4 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.

Yavru sıçanlarda, erişkin ITP hastaları karşısında pediyatrik ITP hastalarında eltrombopag ile daha büyük bir toksisite riskini düşündürecek bulgular bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf Ömrü

48 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.
Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/15

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.01.2016

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ