

ELTROMFRA

FRAPHARMA

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

ANNEXE je

**RÉSUMÉ DE PRODUIT
CARACTÉRISTIQUES**

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

ELTROMFRA 12,5 mg comprimés pelliculés

ELTROMFRA 25 mg comprimés pelliculés

ELTROMFRA 50 mg comprimés pelliculés

ELTROMFRA 75 mg pelliculé comprimés

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

ELTROMFRA 12,5 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé tablette contient eltrombopag olamine équivalent à 12,5 mg eltrombopag.

ELTROMFRA 25 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé le comprimé contient eltrombopag olamine équivalent à 25 mg eltrombopag.

ELTROMFRA 50 mg pelliculé comprimés

Chaque pelliculé le comprimé contient eltrombopag olamine équivalent à 50mg eltrombopag.

ELTROMFRA 75 mg pelliculé comprimés

Chaque comprimé pelliculé contient de l'eltrombopag olamine

équivalent à 75 mg d'eltrombopag. Pour le plein liste de excipients,

voir section 6.1.

3. CLINIQUE PARTICULIERS

3.1 Thérapeutique les indications

ELTROMFRA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de thrombocytopénie immunitaire primaire (PTI). qui sont réfractaires à d'autres traitements (par exemple corticostéroïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 4.2). 5.1).

ELTROMFRA est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de thrombocytopénie immunitaire (PTI) durant 6 mois ou plus à compter du diagnostic et qui sont réfractaires à autre traitements (par exemple les corticostéroïdes, immunoglobulines) (voir sections 4.2 et 5.1).

ELTROMFRA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) pour le traitement de thrombocytopénie, où le degré de thrombocytopénie est le principal facteur empêcher le initiation ou limitant le capacité à maintenir optimal à base d'interféron thérapie (voir sections 4.4 et 5.1).

ELTROMFRA est indiqué chez les patients adultes atteints d'anémie aplasique sévère (AAS) acquise qui étaient soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou fortement prétraités et ne conviennent pas pour hématopoïétique tige cellule transplantation (voir section 5.1).

3.2 Posologie et méthode de administration

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Le traitement par Eltrombopag doit être instauré et rester sous la surveillance d'un médecin qui expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques ou la prise en charge de l'hépatite C chronique etc'est complications.

Posologie

Les exigences posologiques d'Eltrombopag doivent être individualisées en fonction de la numération plaquettaire du patient. Le objectif de traitement avec eltrombopag devrait pas être normaliser plaquette compte.

La poudre pour suspension buvable peut entraîner une exposition à l'eltrombopag plus élevée que la formulation en comprimés. (voir rubrique 5.2). Lors du passage du comprimé à la poudre pour suspension buvable, plaquette les comptes devraient être surveillé par semaine pour 2 semaines.

Immunitaire (primaire) thrombocytopénie

La dose la plus faible d'eltrombopag doit être utilisée pour atteindre et maintenir une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Les ajustements de dose sont basés sur la réponse de la numération plaquettaire. Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser le nombre de plaquettes. Dans les études cliniques, le nombre de plaquettes a généralement augmenté en 1 à 2 semaines. après départ eltrombopag et diminué au sein 1 à 2 semaines après arrêt.

Adultes et population pédiatrique âgée de 6 ans au 17 années

Le recommandé départ dose d'eltrombopag est 50 mg une fois par jour. Pour les patients d'Est-/Sud-Est-

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

D'ascendance asiatique, l'eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voir section 5.2).

Pédiatrique population vieillie 1 à 5 années

Le recommandé départ dose de eltrombopag est 25 mg une fois par jour.

Surveillance et dose ajustement

Après initier eltrombopag, le dose doit être ajusté à atteindre et maintenir un plaquette compter

$\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ si nécessaire à diminuer risque pour saignement. UN tous les jours dose de 75 mg ne doit pas être dépassé.

L'hématologie clinique et les tests hépatiques doivent être surveillés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag modifié en fonction de la numération plaquettaire comme indiqué dans Tableau 1. Pendant le traitement par eltrombopag, formule sanguine complète (FBC), y compris la numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique doivent être évalués chaque semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit stable ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins au moins 4 semaines) a été atteint. Les FBC, y compris la numération plaquettaire et les frottis de sang périphérique, doivent être obtenu mensuel après.

Tableau 1 Ajustements posologiques de eltrombopag dans PTI les patients

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μl après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose vers 25 mg à un maximum de 75 mg/jour * .
$\square 50\ 000/\mu\text{l}$ à $\square 150$	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou l'ITP en concomitance traitement pour maintenir la numération plaquettaire qui

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

000/ μ l	évitte ou réduitsaignement.
>150 000/ μ l à □ 250 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 25 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer leeffets de Ceci et tout ajustement posologique ultérieur ♦.
>250 000/ μ l	Arrêtez l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de la surveillance plaquettaire à deux fois par semaine. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à un tous les jours dose réduite de 25 mg.

* Pour les patients prise 25 mg eltrombopag une fois tous les autres jour, augmenter dose à 25 mg une fois tous les jours.

♦ Pour patients prenant 25 mg eltrombopag une fois tous les jours, considération devrait être donné au dosage à 12,5 mg une fois tous les jours ou alternativement un dose de 25 mg une fois chaque autre jour.

Eltrombopag peut être administré en complément d'autres médicaments ITP.

Le schéma posologique de Les médicaments concomitants contre le PTI doivent être modifiés, si cela est médicalement approprié, pour éviter une augmente dans les plaquettes compte pendant le traitement par eltrombopag.

Il est nécessaire d'attendre au moins 2 semaines pour constater l'effet d'un éventuel ajustement posologique sur l'état du patient.plaquette réponse préalable à envisager un autre ajustement posologique.

Le standard eltrombopag dose ajustement, soit diminuer ou augmenter, serait être 25 mg une fois tous les jours.

Arrêt

Le traitement par eltrombopag doit être interrompu si la numération plaquettaire n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant pour éviter des saignements cliniquement importants après 4 semaines de traitement par eltrombopag à la dose de 75 mg une fois tous les jours.

Les patients doivent être évalués cliniquement périodiquement et la poursuite du traitement doit être décidée sur une base individuelle par le médecin traitant. Chez les patients non splénectomisés, cela doit inclure évaluation relative à la splénectomie. La réapparition d'une thrombocytopénie est possible dès arrêt de traitement (voir section 4.4).

Chronique hépatite C (VHC) associé thrombocytopénie

Lorsque eltrombopag est administré en association avec des antiviraux, il convient de faire référence au résumé des caractéristiques du produit des médicaments co-administrés respectifs pour compléter les détails de pertinence sécurité information ou contre-indications.

Dans les études cliniques, le nombre de plaquettes a généralement commencé à augmenter dans la semaine suivant le début d'Eltrombopag. L'objectif du traitement par eltrombopag doit être d'atteindre le niveau minimum de numération plaquettaire nécessaire pour initier un traitement antiviral, conformément aux recommandations de la pratique clinique. Pendant l'antiviral thérapeutique, l'objectif du traitement doit être de maintenir la numération plaquettaire à un niveau qui prévient le risque de complications hémorragiques, normalement autour de 50 000-75 000/ μ l. Un nombre de plaquettes >75 000/ μ l doit être évité. La dose la plus faible d'eltrombopag nécessaire pour

atteindre les objectifs doit être utilisée. Dose ajustements sont basés sur la plaquette compter réponse.

Initial dose régime

Eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour VHC les patients de Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance ou les patients avec bénin hépatique déficience (voir section 5.2).

Surveillance et dose ajustement

La dose d'eltrombopag doit être ajustée par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines si nécessaire pour atteindre la numération plaquettaire cible requise pour initier un traitement antiviral. La numération plaquettaire doit être surveillé chaque semaine avant de commencer le traitement antiviral. Au début du traitement antiviral, les plaquettes compter peut automne, donc immédiat eltrombopag ajustements de dose devrait être évité (voir Tableau 2).

Pendant le traitement antiviral, la dose d'eltrombopag doit être ajustée si nécessaire pour éviter réductions du peginterféron en raison d'une diminution du nombre de plaquettes pouvant exposer les patients à un risque de saignement (voir tableau 2). La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine pendant le traitement antiviral jusqu'à ce qu'elle soit stable. le nombre de plaquettes est atteint, normalement autour de 50 000-75 000/ μ l. FBC, y compris la numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique doivent ensuite être effectués mensuellement. Réductions de dose sur la dose quotidienne de 25 mg doivent être envisagés si le nombre de plaquettes dépasse l'objectif requis. Il est recommandé d'attendre 2 semaines évaluer les effets de Ceci et n'importe lequel subséquent ajustements de dose.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

UN dose de 100 mg eltrombopag une fois par jour ne doit pas être dépassé.

Tableau 2 doses ajustements de eltrombopag dans VHC les patients pendant antiviral thérapie

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose vers 25 mg à un maximum de 100 mg/jour.
\geq 50 000/ μ l à \leq 100 000/ μ l	Utiliser dose la plus faible de eltrombopag comme nécessaire à éviter dose réductions de peginterféron.
>100 000/ μ l à \leq 150 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 25 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer les effets de Ceci et tout ajustement posologique ultérieur \blacklozenge .
>150 000/ μ l	Arrêtez l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de la surveillance plaquettaire pour deux fois hebdomadaire. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à une fréquence quotidienne. dose réduit par 25 mg*.

- * Chez les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, il convient d'envisager de reprendre dosage à 25 mg tous les autre jour.
- \blacklozenge Au début du traitement antiviral, la numération plaquettaire peut diminuer, d'où la dose immédiate d'eltrombopag. réductions devrait être évité.

Arrêt

Si après 2 semaines de traitement par eltrombopag à la dose de 100 mg, le taux de plaquettes requis pour initier le traitement antiviral est atteint. thérapie n'est pas atteint, eltrombopag devrait être interrompu.

Le traitement par Eltrombopag doit être interrompu à l'arrêt du traitement

antiviral, sauf indication contraire justifié. Des réponses excessives à la numération plaquettaire ou des anomalies importantes des tests hépatiques nécessitent également arrêt.

Grave aplasique anémie

Initial dose régime

Eltrombopag doit être initié à la dose de 50 mg une fois par jour. Pour les patients d'Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance, eltrombopag doit être instauré à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Le traitement ne doit pas être instauré lorsque le patient présente des anomalies cytogénétiques de chromosome 7.

Surveillance et dose ajustement

La réponse hématologique nécessite une augmentation de la dose, généralement jusqu'à 150 mg, et peut prendre jusqu'à 16 semaines après avoir commencé eltrombopag (voir rubrique 5.1). La dose d'eltrombopag doit être ajustée à 50 mg augmente toutes les 2 semaines si nécessaire pour atteindre la numération plaquettaire cible $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pour les patients en prenant 25 mg une fois par jour, la dose doit être augmentée à 50 mg par jour avant d'augmenter la dose quantité de 50 mg. Une dose de 150 mg par jour ne doit pas être dépassée. Hématologie clinique et tests hépatiques doivent être surveillés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique de eltrombopag modifié basé sur le nombre de plaquettes indiqué dans le tableau 3.

Tableau 3 doses ajustements de eltrombopag dans les patients avec grave aplasique anémie

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose par 50 mg à un maximum de 150 mg/jour. Pour les patients prenant 25 mg une fois par jour, augmenter la dose à 50 mg quotidiennement avant augmentant le dose montant par 50 mg.
\square 50 000/ μ l à \square 150 000/ μ l	Utiliser le plus bas dose de eltrombopag à maintenir plaquette compte.
>150 000/ μ l à \square 250 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 50 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer le effets de Ceci et toute dose ultérieure ajustements.
>250 000/ μ l	Arrêt eltrombopag; pour à au moins un semaine. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à un tous les jours dose réduit de 50 mg.

Dégressif pour tri-lignée (blanc sang cellules, rouge sang cellules, et plaquettes) intervenants

Pour les patients qui obtiennent une réponse tri-lignée, y compris une indépendance transfusionnelle, durant au moins 8 semaines: la dose d'eltrombopag peut être réduit de 50 %.

Si les taux restent stables après 8 semaines à la dose réduite, alors l'eltrombopag doit être arrêté et la numération globulaire est surveillée. Si le nombre de plaquettes chute à < 30 000/ μ l, l'hémoglobine chute à < 9 g/dl ou nombre absolu de neutrophiles (NAN) < $0,5 \times 10^9$ /l, l'eltrombopag peut être

réinitialisé au niveau d'efficacité précédent dose.

Arrêt

Si aucune réponse hématologique n'est survenue après 16 semaines de traitement par eltrombopag, le traitement devrait être interrompu. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il faut évaluer si la poursuite du traitement par eltrombopag est appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Numération plaquettaire excessive (comme indiqué dans le tableau 3) ou des anomalies importantes des tests hépatiques nécessitent également l'arrêt du traitement d'eltrombopag (voir section 4.8).

Spécial populations

Rénal déficience

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Patients présentant une insuffisance rénale fonction doit utiliser eltrombopag avec prudence et une surveillance étroite, par exemple en testant le sérum créatinine et/ou effectuer des urines analyse (voir section 5.2).

Hépatique déficience

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh \geq 5), sauf s'il est attendu l'avantage l'emporte sur le identifié risque de la veine porte thrombose (voir section 4.4).

Si l'utilisation d'eltrombopag est jugée nécessaire chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être de 25 mg une

fois par jour. Après avoir débuté l'administration d'eltrombopag chez des patients atteints de troubles hépatiques déficience un intervalle de 3 semaines doit être observé avant en augmentant le dose.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients thrombocytopéniques atteints d'un VHC chronique et d'une atteinte hépatique légère. déficience (score de Child-Pugh ≤ 6). Patients chroniques atteints du VHC et patients atteints d'anémie aplasique sévère en cas d'insuffisance hépatique, l'eltrombopag doit être instauré à la dose de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Après l'initiation de la dose d'eltrombopag chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être respectée à un intervalle de 2 semaines.observé avant en augmentant la dose.

Il existe un risque accru d'événements indésirables, notamment de décompensation hépatique et d'événements thromboemboliques.(ETO), chez les patients thrombocytopéniques atteints d'une maladie hépatique chronique avancée traités par eltrombopag, soit en préparation à une intervention invasive, soit chez les patients infectés par le VHC qui suivent un traitement antiviral thérapie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Âgé

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients atteints de PTI âgés de 65 ans et plus et aucune expérience clinique chez les patients ITP âgés de plus de 85 ans. Dans les études cliniques sur l'eltrombopag, dans l'ensemble aucune différence cliniquement significative dans la sécurité d'eltrombopag n'a été observée entre les patients âgés de patients âgés d'au moins 65 ans et plus jeunes. D'autres expériences cliniques

rapportées n'ont pas identifié de différences dans réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus plus âgés ne peut pas être exclu (voir section 5.2).

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients atteints du VHC et de l'ASA âgés de plus de 75 ans. Prudence devrait être exercé dans ces patients (voir section 4.4).

Asie de l'Est/du Sud-Est les patients

Pour les patients adultes et pédiatriques d'origine asiatique de l'Est/du Sud-Est, y compris ceux atteints de troubles hépatiques. déficience, eltrombopag devrait être initié à une dose de 25 mg une fois quotidiennement (voir section 5.2).

La numération plaquettaire du patient doit continuer à être surveillée et les critères standard pour une dose supplémentaire modification suivi.

Pédiatrique population

ELTROMFRA n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an atteints de PTI en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité. La sécurité et l'efficacité d'eltrombopag n'ont pas été établi chez les enfants et les adolescents (<18 ans) présentant une thrombocytopénie chronique liée au VHC ou SAA. Pas de données sont disponible.

Méthode de administration

Oral utiliser.

Les comprimés doivent être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après tout produit tel que des antiacides, produits laitiers (ou autres produits

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

alimentaires contenant du calcium) ou suppléments minéraux contenant cations polyvalents (par exemple fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) (voir rubriques 4.5). et 5.2).

3.3 Contre-indications

Hypersensibilité à eltrombopag ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

3.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

There is an increased risk for adverse reactions, including potentially fatal hepatic decompensation and thromboembolic events, in thrombocytopenic HCV patients with advanced chronic liver disease, as defined by low albumin levels ≤ 35 g/l or model for end stage liver disease (MELD) score ≥ 10 , when treated with eltrombopag in combination with interferon-based therapy. In addition, the benefits of treatment in terms of the proportion achieving sustained virological response (SVR) compared with placebo were modest in these patients (especially for those with baseline albumin ≤ 35 g/l) compared with the group overall. Treatment with eltrombopag in these patients should be initiated only by physicians experienced in the management of advanced HCV, and only when the risks of thrombocytopenia or withholding antiviral therapy necessitate intervention. If treatment is considered clinically indicated, close monitoring of these patients is required.

Combinaison avec à action directe antiviral agents

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe.approuvé pour traitement d'hépatite chronique C infection.

Risque de hépatotoxicité

L'administration d'Eltrombopag peut provoquer une fonction hépatique anormale et une hépatotoxicité sévère,être mettant la vie en danger (voir rubrique 4.8).

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

L'alanine aminotransférase sérique (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la bilirubine doivent être mesurés avant le début du traitement par eltrombopag, toutes les 2 semaines pendant la phase d'ajustement posologique et mensuellement après l'établissement d'une dose stable. Eltrombopag inhibe l'UGT1A1 et l'OATP1B1, ce qui peut conduire à une hyperbilirubinémie indirecte. Si la bilirubine est élevée, le fractionnement doit être effectué. Des tests hépatiques sériques anormaux doivent être évalués en répétant les tests dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies sont confirmées, les analyses sériques hépatiques doivent être surveillées jusqu'à ce que les anomalies disparaissent, stabiliser, ou retourner à ligne de base les niveaux. Eltrombopag devrait être abandonné si ALT les niveaux augmenter (≥ 3 fois le supérieur limite de normale [X LSN] dans les patients avec foie normal fonction, ou ≥ 3 X ligne de base ou >5 X ULN, peu importe est le plus bas, dans les patients avec prétraitement élévations dans transaminases) et sont:

- progressive, ou
- persistant pour ≥ 4 semaines, ou
- accompagné par augmenté direct la bilirubine, ou
- accompagné par clinique symptômes de foie blessure ou preuve pour hépatique décompensation.

La prudence est de mise lors de l'administration d'eltrombopag à des patients atteints d'une maladie hépatique. En ITP et SAA Chez les patients atteints, une dose initiale plus faible d'eltrombopag doit être utilisée. Une surveillance étroite est requise lorsque administrer aux patients atteints de troubles hépatiques déficience (voir section 4.2).

Hépatique décompensation (utiliser avec interféron)

Décompensation hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique : une surveillance est requise chez les patients atteints d'hépatite C chronique. faible albumine les niveaux (≤ 35 g/l) ou avec FUSION score ≥ 10 à ligne de base.

Les patients chroniques infectés par le VHC et présentant une cirrhose du foie peuvent présenter un risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent thérapie par interféron alpha. Dans deux études cliniques contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC, décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, bactériose spontanée)péritonite) sont survenus plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) que dans le bras placebo (6 %). Dans chez les patients présentant un faible taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 au départ, il y avait un facteur 3 un risque plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable mortel par rapport au ceux dont la maladie du foie est moins avancée. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion l'obtention d'une RVS par rapport au placebo était modeste chez ces patients (en particulier pour ceux avec albumine de base ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Eltrombopag ne doit être administré à tel les patients après un examen attentif de l'attendu avantages dans comparaison avec le des risques.

Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique. décompensation. Le résumé respectif des caractéristiques du produit de l'interféron doit être référencé pour les critères d'arrêt. Eltrombopag doit être arrêté si le traitement antiviral est interrompu pendant hépatique décompensation.

Thrombotique/thromboembolique complications

Dans contrôlé études dans thrombocytopénique les patients avec Réception du VHC à base d'interféron thérapie

(n = 1 439), 38 patients sur 955 (4 %) traités par eltrombopag et 6 patients sur 484 (1 %) dans le groupeLe groupe placebo a connu des ETO. Les complications thrombotiques/thromboemboliques signalées incluait à la fois événements veineux et artériels. La majorité des ETO n'étaient pas graves et étaient résolues à la fin de l'étude. étude. La thrombose de la veine porte était l'ETO la plus fréquente dans les deux groupes de traitement (2 % chez les patients traités par eltrombopag versus <1% pour le placebo). Aucune relation temporelle spécifique entre le début de le traitement et l'événement de TEE ont été observés. Patients présentant de faibles taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou MELD ≥ 10 avait un double plus grand risque de TEE que ceux avec plus haut albumine les niveaux; ceux vieillie ≥ 60 années avait un

Le risque d'ETO est 2 fois plus élevé que chez les patients plus jeunes. Eltrombopag ne doit être administré qu'à ces patients après un examen attentif des bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients devrait être de près surveillé pour des signes et symptômes de l'ETO.

Il a été constaté que le risque d'ETO est accru chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique (MPC) traités avec 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 2 semaines en préparation à des procédures invasives. Six sur 143 (4 %) les patients adultes atteints de MPC recevant de l'eltrombopag ont présenté des ETO (toutes les voies veineuses portes) système) et deux des 145 (1 %) patients du groupe placebo ont présenté des ETO (un dans la voie veineusesystème et un infarctus du myocarde). Cinq des 6 patients traités par

eltrombopag ont présenté le complication thrombotique en cas de numération plaquettaire > 200 000/ μ l et dans les 30 jours suivant la dernière dose de eltrombopag. Eltrombopag n'est pas indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie chez les patients présentant chronique foie maladie dans la préparation pour envahissant procédures.

Dans les études cliniques sur l'eltrombopag dans le PTI, des événements thromboemboliques ont été observés à des taux faibles et normaux. numération plaquettaire. Il convient d'être prudent lors de l'administration d'eltrombopag à des patients présentant un risque connu. facteurs de thromboembolie, y compris, mais sans s'y limiter, les facteurs héréditaires (par exemple, le facteur V Leiden) ou acquis facteurs de risque (par exemple déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), âge avancé, patients présentant une périodes d'immobilisation, tumeurs malignes, contraceptifs et traitement hormonal substitutif, chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée et prise en compte il est conseillé de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par eltrombopag si le nombre de plaquettes dépasse le niveaux cibles (voir section 4.2). La balance bénéfice-risque doit être prise en compte chez les patients à risque d'ETO.de toute étiologie.

Aucun cas d'ETO n'a été identifié lors d'une étude clinique sur les SAA réfractaires, cependant le risque de ces des événements ne peuvent pas être exclus dans cette population de patients en raison du nombre limité de patients exposés. Commela dose la plus élevée autorisée est indiquée chez les patients atteints d'ASA (150 mg/jour) et en raison de la nature de le réaction, TEE pourrait être attendu dans ce patient population.

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque identifié de thrombose veineuse porte. Lorsque le traitement est considéré comme approprié, la prudence est de mise lors de l'administration d'eltrombopag à des patients atteints de troubles hépatiques. déficience (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Saignement suivant arrêt de eltrombopag

La thrombocytopénie est susceptible de réapparaître chez les patients atteints de PTI à l'arrêt du traitement par eltrombopag. Après l'arrêt du traitement par eltrombopag, la numération plaquettaire revient aux niveaux de base dans les 2 semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque hémorragique et peut dans certains cas conduire à des saignements. Ce risque est augmenté si le traitement par eltrombopag est arrêté en présence de anticoagulants ou agents antiplaquettaires. Il est recommandé, si le traitement par eltrombopag est interrompu, le traitement du PTI doit être repris conformément aux directives thérapeutiques en vigueur. Médical supplémentaire la prise en charge peut inclure l'arrêt du traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire, l'inversion du anticoagulation ou support plaquettaire. La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine pendant 4 semaines après arrêt de eltrombopag.

Dans les études cliniques sur le VHC, une incidence plus élevée d'hémorragies gastro-intestinales, notamment graves et mortelles cas, a été rapporté suite à l'arrêt du peginterféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag. Suivant Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés pour déceler tout

signe ou symptôme de troubles gastro-intestinaux.saignement.

Os moelle réticuline formation et risque de os moelle fibrose

Eltrombopag peut augmenter le risque de développement ou de progression des fibres de réticuline dans l'os.moelle. La pertinence de cette découverte, comme celle d'autres agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-R), a été pas encore été établi.

Avant le début du traitement par eltrombopag, le frottis de sang périphérique doit être examiné attentivement pour établir un niveau de base d'anomalies morphologiques cellulaires. Après identification d'une dose stable de eltrombopag, une formule sanguine complète (FBC) avec un différentiel de numération leucocytaire (WBC) doit être effectué mensuellement. Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, des frottis de sang périphérique doivent être examinés à la recherche d'anomalies morphologiques nouvelles ou aggravées (par exemple, lame et sang rouge nucléé) (cellules blanches, globules blancs immatures) ou cytopénie(s). Si le patient développe une nouvelle maladie ou une aggravation anomalies morphologiques ou cytopénie(s), le traitement par eltrombopag doit être arrêté et un os moelle biopsie considéré, y compris coloration pour la fibrose.

Progression de existant myélodysplasique syndrome (MDS)

Il existe une inquiétude théorique selon laquelle les agonistes de la TPO-R pourraient stimuler la progression des maladies existantes. hémopathies malignes telles que les SMD. Les agonistes de la TPO-R sont des facteurs

de croissance qui conduisent à Expansion, différenciation et production de plaquettes des cellules progénitrices thrombopoïétiques. Le TPO-R est principalement exprimé sur le superficie de cellules de le lignée myéloïde.

Dans les études cliniques avec un agoniste de la TPO-R chez des patients atteints de SMD, des cas d'augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques Des décomptes ont été observés et des cas de progression de la maladie SMD vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalé.

Le diagnostic de PTI ou d'AAS chez les adultes et les patients âgés doit être confirmé par l'exclusion de d'autres entités cliniques présentant une thrombocytopénie, en particulier le diagnostic de SMD doit être exclu. Il convient d'envisager d'effectuer une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse sur la évolution de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans, ceux présentant des symptômes, ou anormal panneaux tel que augmenté périphérique explosion cellules.

L'efficacité et la sécurité de ELTROMFRA n'ont pas été établies pour le traitement de thrombocytopénie due au SMD. ELTROMFRA ne doit pas être utilisé en dehors des études cliniques pour le traitement de la thrombocytopénie due à MDS.

Cytogénétique anomalies et progression à MDS/AML dans les patients avec SAA

Des anomalies cytogénétiques sont connues chez les patients SAA. On ne sait pas si l'eltrombopagaugmente le risque d'anomalies cytogénétiques chez les patients atteints d'ASA. Dans la phase II réfractaire SAA étude clinique avec eltrombopag avec une dose initiale de 50 mg/jour (augmentée toutes les 2

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

semaines jusqu'à une maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé chez 17,1% des patients adultes [7/41 (dont 4 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le médian temps en étude à un cytogénétique anomalie était 2.9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag à la dose de 150 mg/jour (avec des populations ethniques ou modifications liées à l'âge comme indiqué) (ELT116826), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé dans 22,6% de adulte les patients [7/31 (où 3 de eux avait changements dans chromosome 7)]. Tous 7 patients avaient une cytogénétique normale au départ. Six patients présentaient une anomalie cytogénétique au 3ème mois de eltrombopag thérapie et une patient avait cytogénétique anomalie à Mois 6.

Dans les études cliniques avec eltrombopag dans l'ASA, 4 % des patients (5/133) ont reçu un diagnostic de SMD. Le médian temps à le diagnostic était 3 mois depuis le début d'eltrombopag traitement.

Pour les patients SAA réfractaires ou fortement prétraités par un traitement immunosuppresseur antérieur, un examen de la moelle osseuse avec aspirations cytogénétiques est recommandé avant le début du traitement. eltrombopag, à 3 mois de traitement et 6 mois ensuite. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détecté, il doit être évalué si continuation de eltrombopag est approprié.

Changements oculaires

Cataractes ont été observés dans toxicologie études de eltrombopag dans rongeurs (voir section 5.3). Dans études contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC recevant un traitement par interféron (n = 1 439), la progression d'une ou plusieurs cataractes préexistantes à l'inclusion ou d'une cataracte incidente a été signalée chez 8 % des patients. groupe eltrombopag et 5 % du groupe placebo. Les hémorragies rétiniennes, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportés chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag (2 % de la dose d'eltrombopag).groupe et 2% du groupe placebo. Des hémorragies sont survenues à la surface de la rétine (prérétinienne), sous la rétine (sous-rétinienne) ou dans le tissu rétinien. Surveillance ophtalmologique de routine de les patients est recommandé.

QT/QTc prolongement

Une étude sur l'intervalle QTc chez des volontaires sains recevant 150 mg d'eltrombopag par jour n'a pas montré d'effet clinique. effet significatif sur la repolarisation cardiaque. Un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté en clinique.études portant sur des patients atteints de PTI et des patients thrombopéniques atteints du VHC. La signification clinique de ces Allongement de l'intervalle QTc événements est inconnu.

Perte de réponse à eltrombopag

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

le traitement par eltrombopag dans le délai La plage posologique recommandée devrait inciter à rechercher des facteurs causals, notamment une augmentation de la masse osseuse.moelle réticuline.

Pédiatrique population

Les avertissements et précautions ci-dessus concernant le PTI

s'appliquent également à la population pédiatrique.Ingérence

avec tests de laboratoire

Eltrombopag est très coloré et peut donc interférer avec certains tests de laboratoire. Sérumune décoloration et une interférence avec les tests de bilirubine totale et de créatinine ont été rapportées chez patients prenant ELTROMFRA. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques sont incohérents, refaire le testen utilisant une autre méthode peut aide dans la détermination la validité de le résultat.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, soitessentiellement « sans sodium ».

3.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction

Effets de eltrombopag sur autre médicament des produits

HMG CoA réductase inhibiteurs

Administration d'eltrompobag 75 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg d'OATP1B1 et la rosuvastatine, substrat BCRP, chez 39 sujets adultes en bonne santé, augmentation de la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103 % (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 82 %, 126 %) et ASC_{0-∞} 55 % (IC à 90 % : 42 %, 69 %). Les interactions sont également attendu avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, notamment l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, pravastatine et simvastatine. En cas de co-administration avec eltrompobag, une dose réduite de statines doit être considéré et prudent surveillance pour les statines les effets indésirables doivent être entrepris (voir section 5.2).

OATP1B1 et BCRP substrats

Administration concomitante d'eltrompobag et d'OATP1B1 (par exemple méthotrexate) et de BCRP (par exemple topotécan et méthotrexate) substrats devrait être entrepris avec prudence (voir section 5.2).

Cytochrome P450 substrats

Dans les études utilisant des microsomes hépatiques humains, l'eltrompobag (jusqu'à 100 μM) n'a montré aucun effet *in vitro* inhibition des enzymes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et 4A9/11 du CYP450 et était un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9, mesuré en utilisant le paclitaxel et le diclofénac comme sonde substrats. L'administration d'eltrompobag 75 mg une fois par jour

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

pendant 7 jours à 24 sujets masculins en bonne santé a ne pas inhiber ni induire le métabolisme des substrats de sonde pour 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam) chez l'homme. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue quand eltrombopag et CYP450 les substrats sont co-administré (voir section 5.2).

VHC protéase inhibiteurs

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'eltrombopag est co-administré avec le télaprévir ou bocéprévir. Co-administration d'une dose unique d'eltrombopag 200 mg avec du télaprévir 750 mg toutes les 8 heures ont fait pas modifier le plasma exposition au télaprévir.

La co-administration d'une dose unique d'eltrombopag 200 mg avec du bocéprévir 800 mg toutes les 8 heures a ne modifie pas l'ASC plasmatique du bocéprévir ($AUC_{0-\infty}$), mais augmente la C_{max} de 20 % et diminue la C_{min} de 32%. Le la pertinence clinique de la diminution de la C_{min} n'a pas été établie, augmentation clinique et biologique surveillance pour le VHC la suppression est recommandé.

Effets de autre médicinal des produits sur eltrombopag

Ciclosporine

Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée avec la co-administration de 200 mg et 600 mg. ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP). La co-administration de 200 mg de ciclosporine a diminué la C_{max} et l'ASC $AUC_{0-\infty}$

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

d'eltrombopag de 25 % et 18 %, respectivement. La co-administration de 600 mg ciclosporine diminué le C_{max} et le $AUC_{0-\infty}$ d'eltrombopag par 39% et 24%, respectivement.

Un ajustement de la dose d'Eltrombopag est autorisé au cours du traitement en fonction de l'état du patient. numération plaquettaire (voir rubrique 4.2). La numération plaquettaire doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est co-administré avec la ciclosporine. La dose d'Eltrombopag devra peut-être être augmentée. basé sur ces plaquette compte.

Polyvalent cations (chélation)

Eltrombopag chélate avec des cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et du zinc. Administration d'une dose unique d'eltrombopag 75 mg avec un cation polyvalent antiacide (1 524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1 425 mg de carbonate de magnésium) diminution plasmatique eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ de 70% (IC à 90 % : 64 %, 76 %) et C_{max} de 70 % (IC à 90 % : 62 %, 76 %).

Eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après tout produit tel que antiacides, produits laitiers ou suppléments minéraux contenant des cations polyvalents pour éviter des réduction à eltrombopag absorption due à chélation (voir sections 4.2 et 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Co-administration de eltrombopag avec lopinavir/ritonavir peut cause un diminution de le concentration d'eltrombopag. Une étude menée auprès de 40 volontaires sains a montré que la co-administration d'une dose unique de 100

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

mgdose de eltrombopag avec répétition dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour a entraîné dans un réduction de l'ASC plasmatique de l'eltrombopag C_{0-4} de 17 % (IC à 90 % : 6,6 %, 26,6 %). Il convient donc d'être prudent être utilisé en cas de co-administration d'eltrombopag avec du lopinavir/ritonavir. La numération plaquettaire doivent être étroitement surveillés afin de garantir une gestion médicale appropriée de la dose de eltrombopag quand lopinavir/ritonavir la thérapie est initié ou interrompu.

CYP1A2 et CYP2C8 inhibiteurs et inducteurs

L'eltrombopag est métabolisé par plusieurs voies, notamment le CYP1A2, le CYP2C8, l'UGT1A1 et UGT1A3 (voir rubrique 5.2). Il est peu probable que les médicaments qui inhibent ou induisent une seule enzyme affectent de manière significative les concentrations plasmatiques d'eltrombopag, alors que les médicaments qui inhibent ou induire plusieurs enzymes ont le potentiel d'augmenter (par exemple, la fluvoxamine) ou de diminuer (par exemple, la rifampicine)eltrombopag concentration.

VHC protéase inhibiteurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique (PK) médicamenteuse montrent que la co-administration de médicaments répétés doses de bocéprévir 800 mg toutes les 8 heures ou de télaprévir 750 mg toutes les 8 heures avec une dose unique de eltrombopag 200 mg a fait pas modifier plasma eltrombopag exposition à un cliniquement mesure importante.

Médicinal des produits pour traitement de PTI

Médicaments utilisés dans le traitement du PTI en association avec l'eltrombopag dans les études cliniques incluent les corticostéroïdes, le danazol, et/ou l'azathioprine, l'intraveineuse immunoglobuline (IgIV), et l'immunoglobuline anti-D. La numération plaquettaire doit être surveillée lors de l'association d'eltrombopag avec d'autres médicaments pour le traitement du PTI afin d'éviter la numération plaquettaire en dehors de la recommandée gamme (voir section 4.2).

Nourriture interaction

L'administration d'eltrombopag en comprimé ou en poudre pour suspension buvable à haute teneur en un repas calcique (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) réduit significativement l'eltrombopag plasmatique $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} . En revanche, l'administration de l'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un haut-un repas calcique ou un aliment pauvre en calcium [<50 mg de calcium] n'a pas modifié l'exposition plasmatique à l'eltrombopag à un événement cliniquement significatif étendue (voir section 4.2).

Administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé à teneur élevée en calories, un petit-déjeuner riche en graisses comprenant des produits laitiers a réduit l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne de l'eltrombopag plasmatique de 59 % et C_{max} de 65%.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable à haute calcium, repas modérément gras et modérément calorique, eltrombopag plasmatique réduit, ASC moyenne $0-\infty$ de 75 % et moyenne C_{\max} de 79%. Cette diminution de l'exposition était atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg de La poudre d'eltrombopag pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (moyenne $AUC_{0-\infty}$ a été diminué de 20 % et C_{\max} moyenne de 14 %).

Aliments faibles en calcium (<50 mg de calcium), y compris les fruits, le jambon maigre, le bœuf et les aliments non enrichis (sans ajout calcium, magnésium ou fer), les jus de fruits, le lait de soja non enrichi et les céréales non enrichies, n'ont pas impact significatif sur l'exposition plasmatique à l'eltrombopag, quelle que soit la teneur en calories et en graisses (voir articles 4.2 et 4.5).

3.6 La fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe pas de données ou un nombre limité de données sur l'utilisation d'eltrombopag chez la femme enceinte. Des études en animaux avoir montré reproducteur toxicité (voir section 5.3). Le risque potentiel pour humains est inconnu.

ELTROMFRA est pas recommandé pendant grossesse.

Femmes de maternité potentiel / La contraception dans mâles et les femelles

ELTROMFRA n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Allaitement maternel

On ne sait pas si l'eltrombopag/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez les animaux ont été démontré que l'eltrombopag est probablement sécrété dans le lait (voir rubrique 5.3) ; donc un risque pour l'allaitement l'enfant ne peut être exclu. Il faut décider s'il faut interrompre l'allaitement ou poursuivre/s'abstenir du traitement par ELTROMFRA, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de thérapie pour la femme.

La fertilité

La fertilité n'a pas été affectée chez les rats mâles ou femelles à des expositions comparables à celles observées chez les humains. Cependant un risque pour les humains ne peut pas être exclu (voir section 5.3).

3.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

Eltrombopag a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique de le patient et le profil des effets indésirables de l'eltrombopag, y compris les étourdissements et le manque de vigilance, doit être gardé à l'esprit lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui nécessitent jugement, moteur et les compétences cognitives.

3.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Immunitaire thrombocytopénie dans adulte et pédiatrique les patients

L'innocuité de ELTROMFRA a été évaluée chez des patients adultes (N = 763) à l'aide d'une étude poolée en double aveugle, études contrôlées par placebo TRA100773A et B, TRA102537 (RAISE) et TRA113765, dans lesquelles 403 patients ont été exposés à ELTROMFRA et 179 au placebo, en plus des données de l'étude complétée. étiquette ouverte études (N = 360) TRA108057 (RÉPÉTER), TRA105325 (ÉTENDRE) et TRA112940 (voir paragraphe 5.1). Les patients ont reçu le médicament à l'étude pendant une durée maximale de 8 ans (dans le cadre du programme EXTEND). Le plus important les effets indésirables graves étaient l'hépatotoxicité et les événements thrombotiques/thromboemboliques. Le plus Les effets indésirables fréquents survenus chez au moins 10 % des patients comprenaient des nausées, des diarrhées, une augmentationalanine aminotransférase et des maux de dos.

La sécurité de ELTROMFRA chez les patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'un PTI préalablement traité a été démontré dans deux études (N = 171) (voir rubrique 5.1). PETIT2 (TRA115450) était un projet en deux parties, à doubleétude aveugle et ouverte, randomisée et contrôlée par placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 et ont reçu ELTROMFRA (n = 63) ou un placebo (n = 29) pendant 13 semaines maximum au cours de la période randomisée de l'étude. PETIT (TRA108062) était une cohorte

échelonnée en trois parties, ouverte et en double aveugle, randomisée, étude contrôlée par placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2 : 1 et ont reçu ELTROMFRA (n = 44) ou un placebo. (n = 21), jusqu'à 7 semaines . Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes atteints quelques effets indésirables supplémentaires, marqués ♦ dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus courants chez les patients pédiatriques atteints de PTI âgés de 1 an et plus ($\geq 3\%$ et plus que le placebo) étaient des voies respiratoires supérieures infection, rhinopharyngite, toux, fièvre, douleurs abdominales, douleurs oropharyngées, maux de dents et rhinorrhée.

Thrombocytopénie avec VHC infection dans patients adultes

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 traités avec eltrombopag) et ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) ont été des études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, visant à évaluer l'efficacité et sécurité de ELTROMFRA chez les patients thrombocytopéniques infectés par le VHC qui étaient par ailleurs éligibles au initier un traitement antiviral. Dans les études sur le VHC, la population de sécurité était composée de tous les patients randomisés qui ont reçu un médicament étudié en double aveugle au cours de la partie 2 de l'étude ENABLE 1 (traitement ELTROMFRA n = 450, traitement placebo n = 232) et ENABLE 2 (traitement ELTROMFRA n = 506, traitement placebo n = 252). Les patients sont analysés selon à le traitement reçu (total sécurité en double aveugle population, ELTROMFRA n = 955 et placebo n = 484). Les effets indésirables graves les plus importants Les effets identifiés étaient l'hépatotoxicité et les événements thrombotiques/thromboemboliques. L'effet indésirable le plus courant Les

réactions survenues chez au moins 10 % des patients comprenaient des maux de tête, une anémie, une diminution de l'appétit, de la toux, nausées, diarrhée, hyperbilirubinémie, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal maladie, asthénie, frissons et œdème.

Grave aplasique anémie dans patients adultes

L'innocuité de ELTROMFRA dans le traitement de l'anémie aplasique sévère a été évaluée dans une étude ouverte à un seul groupe. (N=43) dans lequel 11 patients (26%) étaient traité pour >6 mois et 7 les patients (16%) étaient traité pour

>1 an (voir section 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 10 % des patients inclus maux de tête, étourdissements, toux, douleurs oropharyngées, rhinorrhée, nausées, diarrhée, douleurs abdominales. douleur, transaminases augmenté, arthralgie, douleur dans extrémité, muscle spasmes, fatigue et fièvre.

Liste de défavorable réactions

Les effets indésirables dans les études sur le PTI chez l'adulte (N = 763), les études sur le PTI chez l'enfant (N = 171), le VHC (N = 1 520), les études SAA (N = 43) et les rapports post-commercialisation sont répertoriés ci-dessous par MedDRA. classe de systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables des médicaments sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes arrivant en premier. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable du médicament est basé sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; pas connu (ne peut pas être estimé depuis les

données disponibles).

PTI population étudiée

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Infections et infestations	Très commun	Rhinopharyngite ♦, supérieur respiratoire tract infections ♦
	Commun	Pharyngite, grippe, herpès buccal, pneumonie, sinusite, amygdalite, infection des voies respiratoires, gingivite
	Rare	Peau infection
Tumeurs bénignes, malin et non précisé (y compris les kystes et polypes)	Rare	Rectosigmoïde cancer
Système sanguin et lymphatique troubles	Commun	Anémie, éosinophilie, leucocytose, thrombocytopenie, hémoglobine diminué, blanc sang cellule compter diminué
	Rare	Anisocytose, hémolytique anémie, myélocytose, groupe neutrophile compter augmenté, myélocyte présent, plaquette compter augmenté, l'hémoglobine a augmenté
Immunitaire système troubles	Rare	Hypersensibilité
Métabolisme et nutrition troubles	Commun	Hypokaliémie, diminution de l'appétit, acide urique dans le sang augmenté
	Rare	Anorexie, goutte, hypocalcémie
Psychiatrique troubles	Commun	Dormir désordre, dépression
	Rare	Apathie, humeur modifié, pleurs
Nerveux troubles du système	Commun	Paresthésie, hypoesthésie, somnolence, migraine
	Rare	Tremblements, troubles de l'équilibre, dysesthésie, hémiparésie, migraine avec aura, neuropathie périphérique,

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

		périphérique sensoriel neuropathie, discours désordre, toxique neuropathie, vasculaire mal de tête
Troubles oculaires	Commun	Sec œil, vision flou, oeil douleur, visuel acuité réduite
	Rare	Opacités lenticulaires, astigmatisme, cataracte corticale, larmolement augmenté, hémorragie rétinienne, rétine épithéliopathie pigmentaire, déficience visuelle, vision acuité essais anormal, blépharite, kératoconjonctivite sicca
Oreille et labyrinthe troubles	Commun	Oreille douleur, vertige
Cardiaque troubles	Rare	Tachycardie, infarctus aigu du myocarde, cardiovasculaire désordre, cyanose, sinus tachycardie, électrocardiogramme QT prolongé

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Vasculaire troubles	Commun	Profond veine thrombose, hématome, chaud affleurer
	Rare	Embolie, thrombophlébite superficiel, rinçage
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	Toux ♦
	Commun	Oropharyngé douleur ♦, rhinorrhée ♦
	Rare	Embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, nasal inconfort, oropharyngé cloquant, sinus désordre, dormir apnée syndrome
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Nausée, diarrhée
	Commun	Ulcération buccale, mal de dents ♦, vomissements, abdominaux douleur*, hémorragie buccale, flatulence * Très commun dans pédiatrique PTI
	Rare	Bouche sèche, glossodynie, sensibilité abdominale, selles décoloration, intoxication alimentaire, intestin fréquent mouvements, l'hématémèse, inconfort buccal
Hépatobiliaire troubles	Très commun	Alanine aminotransférase augmenté †
	Commun	L'aspartate aminotransférase a augmenté †, hyperbilirubinémie, hépatique fonction anormal
	Rare	Cholestase, hépatique lésion, hépatite, induit par la drogue foie blessure
Peau et tissu sous-	Commun	Eruption cutanée, alopécie, l'hyperhidrose, prurit généralisé, pétéchies

cutané troubles	Rare	Urticaire, dermatose, sueurs froides, érythème, mélanose, pigmentation désordre, peau décoloration, peau exfoliation
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	Très commun	Mal au dos
	Commun	Myalgie, muscle spasme, musculo-squelettique douleur, os douleur
	Rare	Musclé faiblesse
Rénal et urinaire troubles	Commun	Protéinurie, sang créatinine augmenté, thrombotique microangiopathie avec rénal échec †
	Rare	Rénal échec, leucocyturie, lupus néphrite, nycturie, urée sanguine augmentée, rapport protéines/créatinine urinaire augmenté
Système reproducteur et troubles du sein	Commun	Ménorragie
Troubles généraux et site administratif conditions	Commun	Pyrexie*, douleur thoracique, asthénie *Très commun dans pédiatrique PTI
	Rare	Sentiment chaud, navire crevaison site hémorragie, sensation nervosité, inflammation de la plaie, malaise, sensation de étranger corps
Enquêtes	Commun	Sang alcalin phosphatase augmenté
	Rare	Augmentation de l'albumine sanguine, augmentation du total des protéines, albumine diminué, pH l'urine a augmenté
Blessure, empoisonnement et de procédure complications	Rare	Coup de soleil

♦ Supplémentaire négatif réactions observé dans pédiatrique études (vieilli 1 à 17 années).

† Une augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase peut survenir simultanément, bien que à une fréquence plus basse.

‡ Regroupé terme avec préféré termes aigus rein blessure et rénal échec

VHC étude population (dans combinaison avec antiviral interféron et traitement par la ribavirine)

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Infections et infestations	Commun	Infection des voies urinaires, voies respiratoires supérieures infection, bronchite, rhinopharyngite, grippe, oral herpès
	Rare	Gastro-entérite, pharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non spécifié (y compris kystes et polypes)	Commun	Hépatique néoplasme malin
Système sanguin et lymphatique troubles	Très commun	Anémie
	Commun	Lymphopénie
	Rare	Hémolytique anémie
Métabolisme et nutrition troubles	Très commun	Diminué appétit
	Commun	Hyperglycémie, anormal perte de poids
Psychiatrique troubles	Commun	Dépression, anxiété, dormir désordre
	Rare	Confusionnel État, agitation
Nerveux troubles du système	Très commun	Mal de tête
	Commun	Vertiges, perturbation dans attention, dysgueusie, hépatique encéphalopathie, léthargie, troubles de la mémoire, paresthésie
Troubles oculaires	Commun	Cataracte, exsudats rétiniens, sécheresse oculaire, ictère oculaire, hémorragie rétinienne
Oreille et labyrinthe troubles	Commun	vertige
Cardiaque troubles	Commun	Palpitations
respiratoires,	Très commun	Toux

thoraciques et médiastinal troubles	un	
	Commun	Dyspnée, douleur oropharyngée, dyspnée d'effort, productif toux
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Nausée, diarrhée
	Commun	Vomissements, ascite, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieure, dyspepsie, bouche sèche, constipation, abdominale distension, mal aux dents, stomatite, gastro-œsophagien reflux, hémorroïdes, gêne abdominale, varices œsophagien
	Rare	Hémorragie des varices œsophagiennes, gastrite, aphteuse stomatite
Hépatobiliaire troubles	Commun	Hyperbilirubinémie, ictère, foie d'origine médicamenteuse blessure
	Rare	Portail veine thrombose, Défaillance hépatique
Peau et tissu sous-cutané troubles	Très commun	Prurit
	Commun	Eruption cutanée, sec peau, eczéma, éruption cutanée prurigineux, érythème, l'hyperhidrose, prurit généralisé, alopecie
	Rare	Peau lésion, peau décoloration, peau hyperpigmentation, nuit sueurs
Appareil locomoteur et conjonctif tissu désordre	Très commun	Myalgie
	Commun	Arthralgie, muscle spasmes, dos douleur, douleur dans extrémité, musculo-squelettique douleur, douleur osseuse
Rénal et urinaire troubles	Rare	Thrombotique microangiopathie avec aigu rénal échec [†] , dysurie
Troubles généraux et administration site conditions	Très commun	Pyrexie, fatigue, pseudo-grippal maladie, asthénie, des frissons
	Commun	Irritabilité, douleur, malaise, injection site réaction, non-cardiaque douleur thoracique, œdème, œdème périphérique

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

	Rare	Injection site prurit, injection site éruption cutanée, poitrine inconfort
Enquêtes	Commun	Bilirubine sanguine augmentée, poids diminué, blanc le nombre de cellules sanguines a diminué, l'hémoglobine a diminué, le nombre de neutrophiles a diminué, normalisé à l'échelle internationalerapport augmenté, temps de céphaline activéprolongé, sang glucose augmenté, sang albumine diminué
	Rare	Électrocardiogramme QT prolongé

† Regroupé terme avec préféré termes l'oligurie, rénal échec et rénal déficience

SAA population étudiée

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Système sanguin et lymphatique troubles	Commun	Neutropénie, splénique infarctus
Métabolisme et nutrition troubles	Commun	Surcharge en fer, diminution de l'appétit, hypoglycémie, augmenté appétit
Psychiatrique troubles	Commun	Anxiété, dépression
Nerveux troubles du système	Très commun	Mal de tête, vertiges
	Commun	Syncope
Troubles oculaires	Commun	Sécheresse oculaire, cataracte, ictère oculaire, vision floue, visuel déficience, vitreux flotteurs
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	Toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée
	Commun	Epistaxis

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Gastro-intestinal troubles	Très commun	Diarrhée, nausée, gingival saignement, douleur abdominale
	Commun	Cloques sur la muqueuse buccale, douleur buccale, vomissements, gêne abdominale, constipation, abdominale distension, dysphagie, fèces décoloré, gonflé langue, gastro-intestinal motilité désordre, flatulence
Hépatobiliaire troubles	Très commun	Transaminases augmenté
	Commun	Sang bilirubine augmenté (hyperbilirubinémie), jaunisse
	Pas connu	Médicament induit foie blessure* * Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été signalé dans les patients avec ITP et le VHC
Peau et tissu sous-cutané troubles	Commun	Pétéchies, éruption cutanée, prurit, urticaire, lésion cutanée, éruption cutané maculaire
	Pas connu	Peau décoloration, peau hyperpigmentation
Appareil locomoteur et conjonctif troubles	Très commun	Arthralgie, douleur dans extrémité, muscle spasmes
	Commun	Dos douleur, myalgie, douleurs osseuses
Rénal et urinaire troubles	Commun	Chromaturie
Troubles généraux et administration site conditions	Très commun	Fatigue, la fièvre, des frissons
	Commun	Asthénie, œdème périphérique, malaise
Enquêtes	Commun	Sang créatine phosphokinase augmenté

Description de choisi négatif réactions

Thrombotique/thromboembolique événements (TEE)

Dans 3 études cliniques contrôlées et 2 études non contrôlées chez des patients adultes atteints du PTI recevant de l'eltrombopag (n = 446), 17 patients ont présenté un total de 19 ETO, dont (par ordre décroissant de survenue) thrombose veineuse profonde (n = 6), embolie pulmonaire (n = 6), infarctus aigu du myocarde (n=2), cérébral infarctus (n=2), embolie (n=1) (voir section 4.4).

Dans une étude contrôlée versus placebo (n = 288, population de sécurité), après 2 semaines de traitement en préparation pour les procédures invasives, 6 des 143 (4 %) patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique recevant de l'eltrombopag ont subi 7 ETO du système veineux porte et 2 des 145 (1 %) patients du groupe placebo ont connu 3 TEE. Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté un ETO au niveau des plaquettes. compter >200 000/ μ l

Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les patients ayant présenté un ETO, à l'exception de plaquette compte \geq 200 000/ μ l (voir paragraphe 4.4).

Dans des études contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC (n = 1 439), 38 patients sur 955 (4 %) traités par eltrombopag ont présenté un ETO et 6 patients sur 484 (1 %) dans le groupe placebo des TE expérimentés. La thrombose de la veine porte était l'ETO la plus fréquente dans les deux groupes de traitement (2 % en patients traités par eltrombopag versus < 1 % pour le placebo) (voir rubrique 4.4). Les patients avec un faible les taux d'albumine (\leq 35 g/l) ou MELD \geq 10 présentaient un risque 2 fois plus élevé

d'ETO que ceux dont les taux étaient plus élevés. albumine les niveaux; ceux vieillissant ≥ 60 années avait un 2 fois plus grand risque de TEE par rapport à plus jeune les patients.

Hépatique décompensation (utiliser avec interféron)

Les patients chroniques infectés par le VHC et atteints de cirrhose peuvent présenter un risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent de l'alfa. thérapie par interféron. Dans 2 études cliniques contrôlées chez des patients thrombopéniques atteints du VHC, des troubles hépatiques décompensation (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, bactéries spontanées péritonite) a été rapportée plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) que dans le bras placebo (6 %). Chez les patients présentant de faibles taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 au départ, il y avait un facteur 3 un risque plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable mortel par rapport à ceux dont la maladie du foie est moins avancée. Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après examen attentif des bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients avec ces Les caractéristiques doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe et symptôme de décompensation hépatique (voir section 4.4).

Hépatotoxicité

Dans les études cliniques contrôlées sur le PTI chronique avec l'eltrombopag, des augmentations des taux sériques d'ALT, d'AST et bilirubine ont été observés (voir section 4.4).

Ces résultats étaient pour la plupart légers (grades 1-2), réversibles et ne s'accompagnaient pas d'effets cliniquement significatifs. Symptômes qui indiqueraient une altération de la fonction hépatique. Dans les 3 études contrôlées par placebo adultes atteints de PTI chronique, 1 patient du groupe placebo et 1 patient du groupe eltrombopag a présenté une anomalie des tests hépatiques de grade 4. Dans deux études contrôlées par placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints de PTI chronique, un taux d'ALT $\geq 3 \times$ LSN a été rapporté dans 4,7 % et 0 % des eltrombopag et placebo groupes, respectivement.

Dans 2 études cliniques contrôlées chez des patients atteints du VHC, un taux d'ALT ou d'AST $\geq 3 \times$ LSN a été rapporté chez 34 % et 38 % des groupes eltrombopag et placebo, respectivement. La plupart des patients recevant de l'eltrombopag combinaison avec peginterféron / ribavirine thérapie volonté expérience hyperbilirubinémie indirecte.

Dans l'ensemble, une bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN a été rapportée chez 76 % et 50 % des patients traités par eltrombopag et le placebo. groupes, respectivement.

Dans l'étude de phase II à un seul bras sur les SAA réfractaires en monothérapie, ALT ou AST concomitants $> 3 \times$ LSN avec une bilirubine totale (indirecte) $> 1,5 \times$ LSN ont été rapportés chez 5 % des patients. Bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSNs'est produit chez 14% des patients.

Thrombocytopénie suivant arrêt de traitement

Dans les 3 études cliniques contrôlées sur le PTI, des diminutions transitoires du nombre de plaquettes jusqu'à des niveaux inférieurs à ont été observés après l'arrêt du traitement chez 8 % et 8 % des patients traités par eltrombopag et placebo groupes, respectivement (voir rubrique 4.4).

Augmenté os moelle réticuline

Au cours du programme, aucun patient n'a présenté de signes d'anomalies médullaires cliniquement pertinentes ou signes cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Chez un petit nombre de patients ITP, eltrombopag traitement était abandonné exigible oser moelle réticuline (voir section 4.4).

Cytogénétique anomalies

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag avec une dose initiale de 50 mg/jour (augmentée toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouveaux des anomalies cytogénétiques ont été observées chez 17,1 % des patients adultes [7/41 (dont 4 d'entre eux présentaient des modifications dans chromosome 7)]. Le médian temps en étude à un cytogénétique anomalie était de 2,9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag à la dose de 150 mg/jour (avec des populations ethniques ou modifications liées à l'âge comme indiqué) (ELT116826), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé dans 22,6% de adulte les patients [7/31 (où 3 de

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

eux avait changements dans chromosome 7)]. Tous 7 patients avaient une cytogénétique normale au départ. Six patients présentaient une anomalie cytogénétique au 3ème mois de eltrombopag thérapie et un patient avait cytogénétique anomalie à Mois 6.

Hématologique tumeurs malignes

Dans l'étude ouverte à un seul groupe portant sur l'ASA, trois patients (7 %) ont reçu un diagnostic de SMD après traitement par eltrombopag, dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), 1/28 (4 %) et 1/62 (2%) patient a été diagnostiqué avec MDS ou LBC dans chaque étude.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfice/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié à l'Annexe V .

3.9 Surdosage

En cas de surdosage, la numération plaquettaire peut augmenter excessivement et entraîner complications thrombotiques/thromboemboliques. En cas de surdosage, il convient d'envisager administration orale d'une préparation contenant des cations métalliques, comme le calcium, l'aluminium ou préparations de magnésium pour chélater l'eltrombopag et ainsi limiter l'absorption. La numération

plaquettaire doit être surveillé de près. Le traitement par eltrombopag doit être repris conformément à la posologie et aux recommandations (voir section 4.2).

Au cours des études cliniques, un cas de surdosage a été rapporté, au cours duquel le patient a ingéré 5 000 mg de eltrombopag. Les effets indésirables signalés comprenaient une légère éruption cutanée, une bradycardie transitoire, des ALT et des AST. l'élévation et la fatigue. Les enzymes hépatiques mesurées entre les jours 2 et 18 après l'ingestion ont atteint un maximum 1,6 fois LSN dans AST, un 3,9 fois LSN dans ALT, et un 2,4 fois LSN dans bilirubine totale. Le nombre de plaquettes était de 672 000/ μ l au jour 18 après l'ingestion et le nombre maximal de plaquettes était de 929 000/ μ l. Tous événements ont été résolus sans séquelles suite au traitement.

Étant donné que l'eltrombopag n'est pas excrété de manière significative par les reins et qu'il est fortement lié aux protéines plasmatiques, on ne s'attendrait pas à ce que l'hémodialyse soit une méthode efficace pour améliorer l'élimination des eltrombopag.

4. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

4.1 Pharmacodynamique propriétés

Groupe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques

systémiques. Code ATC : B02BX 05. Mécanisme de action

La TPO est la principale cytokine impliquée dans la régulation de la mégacaryopoïèse et de la production de plaquettes. le ligand endogène du TPO-R. Eltrompobag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humaine et initie des cascades de signalisation similaires mais non identiques à celles de la TPO-R endogène thrombopoïétine (TPO), induire prolifération et différenciation depuis os moelle ancêtre cellules.

Clinique efficacité et sécurité

Immunitaire (primaire) thrombocytopénie (ITP) études

Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, RAISE (TRA102537) et TRA100773B et deux études ouvertes REPEAT (TRA108057) et EXTEND (TRA105325) a évalué l'innocuité et l'efficacité d'eltrompobag chez des patients adultes atteints de PTI préalablement traité. Dans l'ensemble,eltrompobag était administré à 277 PTI les patients pour au moins 6 mois et 202 patients pour au moins 1 an. L'étude de phase II à un seul groupe TAPER (CETB115J2411) a évalué l'innocuité et l'efficacité deeltrompobag et sa capacité à induire une réponse soutenue après l'arrêt du traitement chez 105 adultesPTI les patients OMS rechuté ou n'a pas réussi à répondre à traitement corticoïde de première intention.

En double aveugle contrôlé par placebo études AUGMENTER:

197 patients atteints de PTI ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1, eltrompobag (n = 135) et placebo (n = 62), et randomisation a été stratifié en fonction du statut de splénectomie, de l'utilisation de médicaments pour le PTI

au départ et à l'inclusion la numération plaquettaire. La dose d'eltrombopag a été ajustée pendant la période de traitement de 6 mois en fonction de numération plaquettaire individuelle. Tous les patients ont débuté un traitement par eltrombopag 50 mg. Du jour 29 au À la fin du traitement, 15 à 28 % des patients traités par eltrombopag ont été maintenus sous ≤ 25 mg et 29 à 53% reçu 75 mg.

De plus, les patients pourraient arrêter progressivement les médicaments concomitants contre le PTI et recevoir des traitements de secours, comme dicté par les normes de soins locales. Plus de la moitié de tous les patients de chaque groupe de traitement avaient ≥ 3 avant PTI thérapies et 36% avaient une splénectomie antérieure.

Au départ, la numération médiane des plaquettes était de 16 000/ μ l dans les deux groupes de traitement et dans le groupe eltrombopag, le groupe ont été maintenus au-dessus de 50 000/ μ l lors de toutes les visites de traitement commençant au jour 15 ; en revanche, médiane plaquette compte dans le placebo groupe est resté < 30 000/ μ l partout l'étude.

Une réponse de la numération plaquettaire comprise entre 50 000 et 400 000/ μ l en l'absence de traitement de secours a été obtenue par significativement plus les patients dans le eltrombopag traité groupe pendant le 6 mois traitement période, $p < 0,001$. Cinquante-quatre pour cent des patients traités par eltrombopag et 13 % des patients traités par placebo atteint ce niveau de réponse après 6 semaines de traitement. Une réponse plaquettaire similaire a été maintenue tout au long de l'étude, avec 52 % et 16 % des patients répondeurs à la fin

des 6 mois de traitement période.

Tableau 4 Secondaire efficacité résultats de RAISE

	Eltrombo pag N=135	Placebo N=62
Clé secondaire points de terminaison		
Nombre de cumulatif semaines avec numération plaquettaire □ 50 000-400 000/ μ l, Signifier (DAKOTA DU SUD)	11,3 (9,46)	2.4 (5,95)
Patients avec ≥ 75 % d'évaluations dans la plage cible (50 000 à 400 000/ μ l), n (%) valeur p^{un}	51 (38)	4 (7)
	<0,00 1	
Patients présentant des saignements (grades OMS 1 à 4) à tout moment 6 mois, n (%) valeur p^{un}	106 (79)	56 (93)
	0,012	
Patients présentant des saignements (grades OMS 2 à 4) à tout moment 6 mois, n (%) valeur p^{un}	44 (33)	32 (53)
	0,002	
Exiger sauvetage thérapie, n (%) valeur p^{un}	24 (18)	25 (40)
	0,001	
Les patients recevoir PTI thérapie au départ (n)	63	31
Patients ayant tenté de réduire ou d'interrompre le niveau de référence thérapie, n (%) ^b valeur p^{un}	37 (59)	dix (32)
	0,016	

a La logistique régression modèle ajusté pour randomisation stratification variables

b 21 patients sur 63 (33 %) traités par eltrombopag qui prenaient un médicament contre le PTI au départ en permanence abandonné tous les PTI de base des médicaments.

Au départ, plus de 70 % des patients atteints de PTI dans chaque groupe de

traitement ont signalé des saignements (OMS). Grades 1 à 4) et plus de 20 % ont signalé des saignements cliniquement significatifs (grades OMS 2 à 4), respectivement. La proportion de patients traités par eltrombopag présentant des saignements (grades 1 à 4) et les saignements cliniquement significatifs (grades 2 à 4) ont été réduits d'environ 50 % par rapport aux valeurs initiales. Jour 15 à la fin de traitement tout au long de les 6 mois traitement période.

TRA100773B :

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de répondeurs, définis comme des patients atteints de PTI ayant présenté un augmentation du nombre de plaquettes à $\geq 50\ 000/\ \mu\text{l}$ au jour 43 par rapport à une valeur de référence $< 30\ 000/\ \mu\text{l}$; des patients qui se sont retirés prématurément en raison d'une numération plaquettaire $\geq 200\ 000/\ \mu\text{l}$ étaient considérés comme répondeurs, ceux qui Les patients arrêtés pour toute autre raison étaient considérés comme des non-répondeurs, quelle que soit la numération plaquettaire. UN Au total, 114 patients atteints de PTI préalablement traités ont été randomisés selon un rapport eltrombopag 2:1 (n = 76) pour recevoir un placebo. (n = 38).

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Tableau 5 Efficacité résultats de TRA100773B

	Eltrombo pag N=74	Place bo N=38
Clé primaire points de terminaison		
Admissible pour efficacité analyse, n	73	37
Patients avec une numération plaquettaire \leq 50 000/ μ l après 42 jours maximum de dosage (par rapport à un nombre initial de $<30\ 000/ \mu$ l), n(%)	43 (59)	6 (16)
valeur p^a	<0,00 1	
Clé secondaire points de terminaison		
Les patients avec un jour 43 saignement évaluation, n	51	30
Saignement (OMS Notes 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
valeur p^a	0,029	

une Logistique régression modèle ajusté pour randomisation stratification variables

Dans les études RAISE et TRA100773B, la réponse à l'eltrombopag par rapport au placebo était similaire indépendamment de PTI utilisation de médicaments, splénectomie statut et ligne de base plaquette compter ($\leq 15\ 000/ \mu$ l, $>15\ 000/ \mu$ l) à randomisation.

Dans AUGMENTER et TRA100773B études, dans le sous-groupe de PTI les patients avec ligne de base la numération plaquettaire $\leq 15\ 000/ \mu$ l le médian plaquette compte a fait ne pas atteindre le cible niveau ($>50\ 000/ \mu$ l), bien que dans les deux études, 43 % de ces patients

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

traités par eltrombopag ont répondu après 6 semaines de traitement. Dans ajout, dans le AUGMENTER étude, 42% de les patients avec ligne de base la numération plaquettaire $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ traité avec eltrombopag a répondu à la fin de la période de traitement de 6 mois. Quarante-deux à 60 % des Les patients traités par eltrombopag dans l'étude RAISE recevaient 75 mg du jour 29 à la fin de traitement.

Étiquette ouverte non contrôlé études
RÉPÉTER (TRA108057) :

Cette étude ouverte à doses répétées (3 cycles de 6 semaines de traitement, suivis de 4 semaines d'arrêt) traitement) ont montré que l'utilisation épisodique avec plusieurs cures d'eltrombopag n'a démontré aucune perte de réponse.

ÉTENDRE (TRA105325) :

Eltrombopag a été administré à 302 patients atteints de PTI dans cette étude d'extension ouverte, 218 patients complété 1 an, 180 complété 2 ans, 107 complété 3 ans, 75 complété 4 ans, 34 complété 5 ans et 18 ans complétés 6 ans. La numération plaquettaire médiane de base était de $19\ 000/\mu\text{l}$ avant eltrombopag administration. Plaquette médiane compte à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 ans sur l'étude était

$85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ et $76\ 000/\mu\text{l}$, respectivement.

CÔNE (CETB115J2411) :

Il s'agissait d'une étude de phase II à un seul groupe incluant des patients atteints de PTI traités par eltrombopag après un traitement de première intention. échec des corticostéroïdes quel que soit le temps écoulé depuis le diagnostic. Au total, 105 patients ont été inscrits sur le étude et commencé un

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

traitement par eltrombopag sur 50 mg une fois tous les jours (25 mg une fois par jour pour les patients de Est- /ascendance asiatique du sud-est). La dose d'eltrombopag a été ajustée pendant la période de traitement en fonction sur individuel nombre de plaquettes avec le but à parvenir à un plaquette compter $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$.

Sur les 105 patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'eltrombopag, 69 les patients (65,7%) complété traitement et 36 malades (34,3%) abandonné traitement tôt.

Analyse de soutenu réponse désactivé traitement

Le primaire point final était le proportion de les patients avec soutenu réponse désactivé traitement jusqu'à Mois 12. Patients ayant atteint une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ et maintenu une numération plaquettaire autour $100\ 000/\mu\text{l}$ pendant 2 mois (pas de numération inférieure à $70\ 000/\mu\text{l}$) étaient éligibles à une réduction progressive de l'eltrombopag et arrêt du traitement. Pour être considéré comme ayant obtenu une réponse durable au traitement, un le patient devait maintenir une numération plaquettaire $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, en l'absence d'événements hémorragiques ou de l'utilisation de thérapie de secours, à la fois pendant la période de diminution du traitement et après l'arrêt du traitement jusqu'au mois 12.

La durée de la diminution progressive a été individualisée en fonction de la dose initiale et de la réponse du patient. Le calendrier dégressif recommandait des réductions de dose de 25 mg toutes les 2 semaines si le taux de plaquettes les décomptes étaient stables. Après avoir réduit la dose quotidienne à 25 mg pendant 2 semaines, la dose de 25 mg a ensuite été seulement administré sur alterner jours pour 2 semaines jusqu'à traitement arrêt. Le dégressif était

administré par petites doses de 12,5 mg toutes les deux semaines pour les patients d'Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance. En cas de rechute (définie comme une numération plaquettaire < 30 000/ μ l), les patients se voyaient proposer un nouveau traitement. cours de eltrombopag à la dose initiale appropriée.

Quatre-vingt-neuf patients (84,8 %) ont obtenu une réponse complète (numération plaquettaire \geq 100 000/ μ l) (étape 1, Tableau 6) et 65 patients (61,9 %) ont maintenu la réponse complète pendant au moins 2 mois sans nombre de plaquettes inférieur à 70 000/ μ l (étape 2, tableau 6). Quarante-quatre patients (41,9 %) ont pu bénéficier d'une réduction progressive arrêter eltrombopag jusqu'à l'arrêt du traitement tout en maintenant une numération plaquettaire \geq 30 000/ μ l dans le absence des événements hémorragiques ou l'utilisation de sauvetage thérapie (Étape 3, tableau 6).

L'étude a atteint l'objectif principal en démontrant que l'eltrombopag était capable d'induire une réponse au traitement, en l'absence d'événements hémorragiques ou de recours à un traitement de secours, au mois 12 en 32 de les 105 inscrits les patients (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI : 21.9, 40.2) (Étape 4, tableau 6). Par mois 24, 20 des 105 patients inscrits (19,0 % ; IC à 95 % : 12,0, 27,9) ont maintenu une réponse soutenue traitement en le absence de saignement des événements ou le utiliser de sauvetage thérapie (Étape 5, tableau 6). Le médian durée de soutenu réponse après arrêt du traitement à Mois 12 était 33,3 semaines (min-max : 4-51) et durée médiane de réponse soutenue après le traitement arrêt au mois 24 était 88,6 semaines (min max: 57-107).

Après la diminution progressive et l'arrêt du traitement par eltrombopag, 12 patients ont présenté une perte de réponse, 8 de eux redémarré eltrombopag et 7 avait une reprise réponse.

Au cours du suivi de 2 ans, 6 patients sur 105 (5,7 %) ont présenté des événements thromboemboliques, dont lequel 3 les patients (2,9%) expérimenté profond veine thrombose, 1 patient (1,0%) expérimenté superficiel thrombose veineuse, 1 patient (1,0 %) a présenté une thrombose du sinus caverneux, 1 patient (1,0 %) ont eu un accident vasculaire cérébral et 1 patient (1,0 %) a eu une embolie pulmonaire. De la 6 les patients, 4 les patients expérimenté thromboembolique événements qui ont été signalés à ou plus grand que Les patients de grade 3 et 4 ont présenté un événement thromboembolique signalé comme grave. Pas mortelcas ont été rapportés.

Vingt patients sur 105 (19,0 %) ont présenté des hémorragies légères à sévères pendant le traitement. avant le début du tapering. Cinq patients sur 65 (7,7 %) qui ont commencé à diminuer progressivement ont présenté des symptômes légers à événements hémorragiques modérés pendant la diminution progressive. Aucun événement hémorragique grave n'est survenu pendant la diminution progressive. Deux patients sur 44 (4,5 %) ayant arrêté progressivement et arrêté le traitement par eltrombopag ont présenté événements hémorragiques légers à modérés après l'arrêt du traitement jusqu'au mois 12. Aucun événement hémorragique grave un événement hémorragique est survenu pendant cette période. Aucun des patients ayant

arrêté eltrombopag et est entré dans le suivi de la deuxième année et a connu un événement hémorragique au cours de la deuxième année. Deux Des hémorragies intracrâniennes mortelles ont été rapportées au cours du suivi de 2 ans. Les deux événements se sont produits sur le traitement, et non dans le contexte d'une réduction progressive. Les événements n'ont pas été considérés comme liés à l'étude traitement.

L'analyse globale de la sécurité est cohérente avec les données précédemment rapportées et l'évaluation risques-avantages est resté inchangé pour le utilisation d'eltrombopag dans patients atteints de PTI.

Tableau 6 Proportion de patients présentant une réponse durable au traitement au mois 12 et au Mois 24 (complet analyse ensemble) en CONIQUE

	Tous les patients N=105		Hypothèse essai	
	n (%)	95% CI	valeur p	Rejeter H0
Étape 1: Les patients qui a atteint les plaquettes compter $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ à moins une fois	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Étape 2 : Les patients qui a maintenu la stabilité plaquette compter pour 2 mois après avoir atteint $100\ 000/\mu\text{l}$ (Non compte $< 70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Étape 3: Les patients qui ont pu à être conique désactivé eltrombopag jusqu'à traitement arrêt, maintenir plaquette compter	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

≥30 000/μl dans le absence de saignement événements ou utiliser de toute thérapie de secours				
Étape 4: Les patients avec réponse soutenue éteinte traitement jusqu'à Mois 12, avec une numération plaquettaire maintenue ≥30 000/μl en l'absence de événements hémorragiques ou utiliser de toute sauvetage thérapie	32 (30,5)	(21,9, 40.2)	<0,000 1*	Oui
Étape 5 : Patients présentant une réponse durable au traitement Mois 12 à Mois 24, maintenir plaquette compter ≥30 000/μl en l'absence d'événements hémorragiques ou d'utilisation de toute thérapie de secours	20 (19,0)	(12,0, 27.9)		

N : le nombre total de patients dans le groupe de traitement. Il s'agit du dénominateur pour le calcul du pourcentage (%). n: Nombre de les patients dans le correspondant catégorie.

L'IC à 95 % pour la distribution de fréquence a été calculé à l'aide de la méthode exacte de Clopper-Pearson. Le test Clopper-Pearson a été utilisé pour essai si le proportion de intervenants était >15 %. CI et Les valeurs p sont signalé.

* Indique statistique importance (unilatéral) à le 0,05 niveau.

Résultats de réponse sur analyse du traitement par temps depuis PTI diagnostic
 Une analyse ad hoc a été menée sur n = 105 patients en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic du PTI afin d'évaluer la réponse à l'eltrombopag dans quatre catégories différentes de PTI en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic (nouvellement diagnostiqué PTI <3 mois, PTI persistant 3 à <6 mois, persistant PTI 6 à ≤12 mois, et PTI chronique >12 mois). 49% des malades (n = 51) j'ai eu un PTI diagnostic de <3 mois, 20% (n=21) de 3 à <6 mois, 17 % (n=18) de 6 à ≤12 mois et 14% (n=15) de >12 mois.

Jusqu'à la date limite (22 octobre 2021), les patients ont été exposés à l'eltrombopag pendant une durée médiane (T1-T3). durée de 6.2 mois (2,3-12,0 mois). Le médian (T1-T3) numération plaquettaire au départ était 16 000 / \square l (7 800-28 000/ \square l).

Réponse à la numération plaquettaire, définie comme une numération plaquettaire $\geq 50\ 000$ / \square l au moins une fois à la semaine 9 sans secours thérapeutique, était atteint dans 84% (95 % IC : 71 % à 93%) de nouvellement diagnostiqué PTI les patients, 91% (95 % CI : 70% à 99%) et 94% (IC à 95 % : 73 % à 100%) de PTI persistant les patients (c'est à dire avec PTI diagnostiqué 3 à <6 mois et 6 à ≤ 12 mois, respectivement) et dans 87 % (IC à 95 % : 60 % à 98 %) des PTI chroniques les patients.

Le taux de réponse complète, défini comme une numération plaquettaire $\geq 100\ 000$ / \square l au moins une fois à la semaine 9 sans sauvetage thérapeutique, était 75% (95 % CI : 60% à 86%) dans nouvellement diagnostiqué PTI les patients, 76% (95 % IC : 53 % à 92%) et 72% (95 % CI : 47% à 90%) en persistant PTI les patients (ITP diagnostiqué 3 à <6 mois et 6 à ≤ 12 mois, respectivement), et 87% (95 % IC : 60 % à 98%) dans chronique PTI les patients.

Le taux de réponse durable, défini comme une numération plaquettaire $\geq 50\ 000$ / \square l pendant au moins 6 périodes consécutives sur 8. évaluations sans sauvetage thérapeutique pendant le d'abord 6 mois sur étude, était 71% (95 % CI : 56% à 83%) chez les patients PTI nouvellement diagnostiqués, 81 % (IC à 95 % : 58 % à 95 %) et 72 % (IC à 95 % : 47 % à 90,3 %) persistant PTI les patients (ITP

diagnostic 3 à <6 mois et 6 à ≤12 mois, respectivement), et 80% (95 %IC : 52 % à 96%) en chronique PTI les patients.

Lorsqu'elle est évaluée avec l'échelle de saignement de l'OMS, la proportion de PTI nouvellement diagnostiqués et persistants le taux de patients sans saignement à la semaine 4 variait entre 88 % et 95 %, contre 37 % à 57 % au départ. Pour PTI chronique les patients il était de 93 % par rapport à 73% à ligne de base.

La sécurité d'eltrombopag était cohérente dans toutes les catégories d'ITP et conforme à sa sécurité connue.profil.

Aucune étude clinique comparant l'eltrombopag à d'autres options thérapeutiques (par exemple, la splénectomie) n'a été menée.menée. Le long terme sécurité d'eltrombopag devrait être considéré comme antérieur à départ thérapie.

Pédiatrique population (vieilli 1 à 17 années)

Le sécurité et efficacité d'eltrombopag dans pédiatrique les patients avoir a été enquêté dans deux études.

TRA115450 (PETIT2) :

Le critère d'évaluation principal était une réponse soutenue, définie comme la proportion de patients recevant eltrombopag, par rapport au placebo, atteignant un nombre de plaquettes ≥ 50 000/μl pendant au moins 6 semaines sur 8 (en l'absence de traitement de secours), entre les semaines 5 et 12 pendant la période randomisée en double aveugle. Les patients ont reçu un diagnostic de PTI chronique depuis au moins 1 an et étaient réfractaires ou ont rechuté au moins un traitement antérieur contre le PTI ou incapable de poursuivre d'autres traitements contre le PTI pour une raison médicale et avait

des plaquettes compter <30 000/ μ l. Quatre-vingt-douze patients ont été randomisés selon trois strates de cohorte d'âge (2:1) pour eltrombopag (n = 63) ou placebo (n = 29). La dose d'eltrombopag pourrait être ajustée en fonction plaquette individuelle compte.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag (40 %) par rapport au placebo les patients (3 %) ont atteint le critère d'évaluation principal (Odds Ratio : 18,0 [IC à 95 % : 2,3 ; 140,9] p < 0,001), ce qui était similaire partout le trois cohortes d'âge (Tableau 7).

Tableau 7 Taux de réponse plaquettaire soutenue par cohorte d'âge chez les patients pédiatriques atteints de PTI

	Eltrombo pagn/N (%) [95 % CI]	Place bo n/N (%) [95 % CI]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	23/09 (39%) [20%, 61%]	1/10 (dix%) [0%, 45%]
Cohorte 2 (6 à 11 années)	26/11 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/A]
Cohorte 3 (1 à 5 années)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/A]

Statistiquement, moins de patients atteints d'eltrombopag ont nécessité un traitement de secours au cours de la période randomisée. par rapport à placebo les patients (19% [12/63] contre 24 % [7/29], p=0,032).

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

Au départ, 71 % des patients du groupe eltrombopag et 69 % du groupe placebo ont signalé un saignement (OMS, grades 1 à 4). À la semaine 12, la proportion de patients atteints d'eltrombopag signalant un les saignements ont diminué de moitié par rapport à la valeur initiale (36 %). En comparaison, à la semaine 12, 55 % des patients sous placebo signalé tout saignement.

Les patients étaient autorisés à réduire ou à interrompre le traitement initial du PTI uniquement pendant la phase ouverte de l'étude et 53 % (8/15) des patients ont pu réduire (n = 1) ou interrompre (n = 7) le PTI initial thérapie, principalement des corticoïdes, sans avoir besoin thérapie de sauvetage.

TRA108062 (PETIT):

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients atteignant au moins une fois une numération plaquettaire $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ entre semaines 1 et 6 de la randomisée période. Les patients étaient diagnostiqués avec PTI pour à moins

6 mois et étaient réfractaire ou rechuté à à au moins un avant PTI thérapie avec un la numération plaquettaire

$<30\,000/\mu\text{l}$ (n=67). Au cours de la période randomisée de l'étude, les patients ont été randomisés selon trois groupes d'âges strates de cohorte (2 : 1) à l'eltrombopag (n = 45) ou au placebo (n = 22). La dose d'eltrombopag pourrait être ajusté basé sur individuel plaquette compte.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag (62 %) par rapport au placebo patients (32%) rencontré le primaire point final (Chances Rapport : 4,3 [95 % CI : 1.4, 13.3] p=0,011).

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Une réponse soutenue a été observée chez 50 % des premiers répondeurs pendant 20 semaines sur 24 dans le PETIT 2 études et 15 dehors du 24 semaines dans l'étude PETIT.

Chronique hépatite C associé thrombocytopénie études

L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag pour le traitement de la thrombocytopénie chez les patients atteints du VHC ont été évalués dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo. ACTIVER 1 utilisé le peginterféron alfa-2a plus la ribavirine pour le traitement antiviral et ENABLE 2 a utilisé peginterféron alfa-2b plus ribavirine. Les patients n'ont pas reçu d'agents antiviraux à action directe. À la fois études, les patients ayant une numération plaquettaire <75 000/ μ l ont été recrutés et stratifiés selon la numération plaquettaire (<50 000/ μ l et \geq 50 000/ μ l à <75 000/ μ l), dépistage VHC ARN (<800 000 UI/ml et \geq 800 000 UI/ml), et le VHC génotype (génotype 2/3, et génotype 1/4/6).

Les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires dans les deux études et concordaient avec les population de patients cirrhotiques infectés par le VHC. La majorité des patients étaient du génotype 1 du VHC (64 %) et avaient pont entre fibrose et cirrhose. Trente et un pour cent des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VHC, principalement l'interféron pégylé plus la ribavirine. La numération plaquettaire médiane de base était de 59 500/ μ l dans les deux cas. groupes de traitement : 0,8%, 28% et 72% de les patients recruté avait une numération plaquettaire <20 000/ μ l, <50 000/ μ l et \geq 50 000/ μ l respectivement.

Les études comprenaient deux phases : une phase de traitement pré-antiviral

et une phase de traitement antiviral. Au cours de la phase de traitement pré-antiviral, les patients ont reçu de l'eltrombopag en ouvert pour augmenter le taux de plaquettes. comptez jusqu'à $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 1 et $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 2. Le temps médian pour atteindre le cible plaquette compter $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ACTIVER 1) ou $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ACTIVER 2) était 2 semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux études était la réponse virologique soutenue (RVS), définie comme la pourcentage de patients sans ARN-VHC détectable 24 semaines après la fin du programme période de traitement.

Dans les deux études sur le VHC, une proportion significativement plus élevée de patients traités par eltrombopag (n = 201, 21 %) ont obtenu une RVS par rapport à ceux traités avec le placebo (n = 65, 13 %) (voir Tableau 8). L'amélioration de la proportion de patients ayant atteint une RVS était constante dans tous les sous-groupes les strates de randomisation (numération plaquettaire de base (<50 000 vs >50 000), charge virale (<800 000 UI/ml contre. $\geq 800\ 000$ UI/ml) et génotype (2/3 contre 1/4/6)).

Tableau 8 Virologique réponse dans Patients infectés par le VHC dans ACTIVER 1 et ACTIVER 2

	Regroupé données		ACTIVER 1 ^{une}		ACTIVER 2 ^b	
Les patients obtiennent numération plaquettaire cible et initier antiviral thérapie ^c	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Nombre total de les patients entrer traitement antiviral phase	n = 956	n = 485	n=450	n = 232	n = 506	n = 253
	% les patients atteindre virologique réponse					
Dans l'ensemble RVS ^d	21	13	23	14	19	13
<i>VHC ARN Génotype</i>						
Génotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Génotype 1/4/ ^{be}	15	8	18	dix	13	7
<i>Albumine les niveaux ^f</i>						
≤ 35g/litre	11	8				
> 35g/litre	25	16				
<i>FUSION score ^f</i>						
≥ dix	18	dix				
< 10	23	17				

a Eltrombopag donné dans combinaison avec peginterféron alfa-2a (180 µg une fois hebdomadaire pour 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour le génotype 2/3) plus ribavirine (800 à 1 200 mg par jour dans 2 doses divisées

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

- oralement)
- b Eltrombopag donné en combinaison avec peginterféron alpha-2b (1,5 µg/kg une fois hebdomadaire pour 48 semaines pour le génotype 1/4/6 ; 24 semaines pour le génotype 2/3) plus ribavirine (800 à 1 400 mg per os dans 2 doses divisées)
 - c La numération plaquettaire cible était de $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 1 et de $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 2. Pour ENABLE 1 682 patients ont été randomisés pour la phase de traitement antiviral ; cependant 2 patients alors a retiré son consentement avant recevoir antiviral thérapie
 - d valeur $p < 0,05$ pour eltrombopag contre placebo
 - e 64 % des patients participant aux études ENABLE 1 et ENABLE 2 étaient de génotype 1f Post-hoc analyses

D'autres résultats secondaires des études étaient les suivants : significativement moins de patients traités avec eltrombopag a arrêté prématurément le traitement antiviral par rapport au placebo (45 % contre 60 %, $p = < 0,0001$). Une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'ont eu besoin d'aucune dose d'antiviral. réduction par rapport au placebo (45 % contre 27 %). Le traitement par Eltrombopag a retardé et réduit nombre de réductions de dose de peginterféron.

Grave aplasique anémie

Eltrombopag a été étudié dans le cadre d'une étude ouverte, monocentrique et à un seul bras chez 43 patients atteints de anémie aplasique avec thrombocytopénie réfractaire suite à au moins un traitement immunosuppresseur antérieur thérapie (IST) et qui avait une plaquette compter $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

La majorité des patients, 33 (77 %), étaient considérés comme souffrant d'une « maladie primaire réfractaire », définie comme n'ayant aucune réponse adéquate préalable à l'IST dans aucune lignée. Les 10 patients restants n'avaient pas suffisamment répondu plaquettaire aux thérapies antérieures. Tous les 10 avaient reçu au moins 2 schémas thérapeutiques IST antérieurs et 50 % avaient reçu au moins 3 schémas thérapeutiques IST antérieurs. Patients avec un diagnostic d'anémie de Fanconi, sans infection répondant à un traitement approprié, taille du clone HPN dans les neutrophiles ≥ 50 %, lorsqu'ils sont exclus de participation.

Au départ, la numération médiane des plaquettes était de 20 000/ μ l, l'hémoglobine était de 8,4 g/dl, l'ANC était de $0,58 \times 10^9$ /l. et le nombre absolu de réticulocytes était de $24,3 \times 10^9$ /l. Quarante-six pour cent des patients ont reçu une transfusion de globules rouges dépendants, et 91 % étaient dépendants des transfusions de plaquettes. La majorité des patients (84 %) avaient reçu à moins de 2 avant immunosuppresseur thérapies. Trois des patients avaient des anomalies cytogénétiques à la base.

Le critère d'évaluation principal était la réponse hématologique évaluée après 12 semaines de traitement par eltrombopag. La réponse hématologique a été définie comme répondant à un ou plusieurs des critères suivants : 1) plaquettes le nombre de plaquettes augmente jusqu'à 20 000/ μ l au-dessus de la ligne de base ou un nombre de plaquettes stable avec indépendance transfusionnelle pour un minimum de 8 semaines ; 2) augmentation de l'hémoglobine de $> 1,5$ g/dl, ou réduction de ≥ 4 unités de sang rouge cellule (RBC) transfusion pour 8 semaines consécutives; 3) absolu neutrophile compter (ANC) augmentation de 100% ou un ANC augmenter $>0,5 \times 10^9$ /l.

Le taux de réponse hématologique était de 40 % (17/43 patients ; IC 95 % 25, 56), la majorité était réponses unilignées (13/17, 76 %) alors qu'il y avait 3 réponses bilignées et 1 réponse trilignée à la semaine 12. Eltrompobag a été arrêté après 16 semaines en l'absence de réponse hématologique ou de transfusion. L'indépendance a été respectée. Les patients ayant répondu ont poursuivi le traitement dans une phase de prolongation de l'étude. Au total, 14 patients sont entrés dans la phase d'extension de l'essai. Neuf de ces patients ont obtenu une réponse multi-lignées, 4 des 9 restent sous traitement et 5 ont progressivement arrêté le traitement par eltrompobag et ont maintenu la réponse (suivi médian : 20,6 mois, plage : 5,7 à 22,5 mois). Les 5 patients restants ont arrêté le traitement, trois dus à rechuter à la 3^e visite de prolongation.

Pendant le traitement par eltrompobag, 59 % (23/39) sont devenus indépendants des transfusions de plaquettes (28 jours sans transfusion de plaquettes) et 27 % (10/37) sont devenus indépendants de la transfusion de globules rouges (56 jours sans transfusion de plaquettes). La plus longue période sans transfusion de plaquettes pour les non-répondeurs était de 27 jours (médian). La période sans transfusion de plaquettes la plus longue pour les répondeurs était de 287 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion de globules rouges pour les non-répondeurs était de 29 jours (médiane). Les globules rouges les plus longs sans transfusion la période pour les intervenants était de 266 jours (médiane).

Plus de 50 % des répondeurs qui étaient dépendants des transfusions au départ ont présenté une réduction > 80 % des besoins en plaquettes et RBC par rapport à la ligne de base.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Préliminaire résultats de favorable étude (Étude ELT116826), un en cours non randomisé,

Une étude ouverte de phase II, à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'AAS réfractaire, a montré des résultats cohérents. Les données sont limité à 21 des 60 patients prévus avec des réponses hématologiques rapportées par 52 % des patients à 6 mois. Les réponses multilignées étaient rapporté par 45% des patients.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Pharmacocinétique

Les données plasmatiques sur la concentration et le temps d'eltrombopag recueillies chez 88 patients atteints de PTI dans le cadre d'études TRA100773A et TRA100773B ont été combinés avec les données de 111 sujets adultes en bonne santé dans une étude analyse pharmacocinétique de la population. ASC de l'eltrombopag plasmatique $(0-\infty)$ et C_{max} les estimations pour les patients ITP sont présenté (Tableau 9).

Tableau 9 Moyenne géométrique (intervalles de confiance à 95 %) de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre paramètres pharmacocinétiques chez les adultes avec ITP

Dose d'Eltrombopag, une fois par jour	N	ASC $(0-\infty)$ $\mu\text{g/h}$	C_{max} $\mu\text{g/ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3.18, 4.49)
50	34	108 (88,	8.01 (6,73,

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

mg		134)	9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11,0, 14,5)

a ASC (0-∞) et C_{max} basé sur population PK post-hoc estimations.

Données sur la concentration plasmatique d'eltrombopag en fonction du temps recueillies chez 590 patients atteints du VHC inscrits en phase III les études TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec des données provenant de patients atteints du VHC inscrits dans l'étude de phase II TPL102357 et des sujets adultes en bonne santé dans une population PK analyse. Eltrombopag plasmatique C_{max} et AUC (0-∞) estimations pour les patients atteints du VHC inscrits dans le phase III études sont présenté pour chaque dose étudiée dans Tableau dix.

Tableau 10 Moyenne géométrique (IC à 95 %) pharmacocinétique de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre paramètres chez les patients avec chronique VHC

Dose d'eltrombopag (une fois tous les jours)	N	ASC (0-∞) (ng·h/ml)	C_{max} (ng/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6h40 (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)	19h19 (16.81, 21.91)

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

Données présentées comme géométrique significatives (95 % CI).

AUC_(0-∞) et C_{max} basés sur population PK post-hoc estimations à la dose la plus élevée dans les données pour chaque patient.

Absorption et biodisponibilité

Eltrombopag est absorbé avec une concentration maximale survenant 2 à 6 heures après l'administration orale. L'administration d'eltrombopag en concomitance avec des antiacides et d'autres produits contenant des cations polyvalents tels que les produits laitiers et les suppléments minéraux réduit considérablement l'exposition à l'eltrombopag (voir rubrique 4.2). Dans une étude de biodisponibilité relative chez l'adulte, la poudre d'eltrombopag pour administration orale en suspension délivrée avec une ASC plasmatique 22 % plus élevée_(0-∞) que la formulation de comprimés pelliculés. La biodisponibilité orale absolue de l'eltrombopag après administration à l'homme n'a pas été établie. Sur la base de l'excrétion urinaire et des métabolites éliminés dans les selles, l'absorption orale des substances liées au médicament après l'administration d'une dose unique de 75 mg de solution d'eltrombopag a été estimée à au moins 52 %.

Distribution

Eltrombopag est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 99,9 %), principalement à l'albumine. Eltrombopag est un substrat pour BCRP, mais n'est pas un substrat pour P-glycoprotéine ou OATP1B1.

Biotransformation

L'eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec le glucuronique, acide, glutathion ou cystéine. Dans une étude sur les radiomarquages humains, l'eltrombopag représentait environ 64 % de l'ASC du radiocarbone plasmatique $0-10$. Des métabolites mineurs dus à la glucuronidation et à l'oxydation ont été également détectés. Des études *in vitro* suggèrent que le CYP1A2 et le CYP2C8 sont responsables de la réaction oxydative, métabolisme de l'eltrombopag. Les uridine diphosphoglucuronyl transférase UGT1A1 et UGT1A3 sont responsables de la glucuronidation, et les bactéries du tractus gastro-intestinal inférieur peuvent en être responsables. le clivage sentier.

Élimination

L'eltrombopag absorbé est largement métabolisé. La voie prédominante d'excrétion de l'eltrombopag est via les selles (59 %), 31 % de la dose étant retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. Composé parent inchangé (eltrombopag) n'est pas détecté dans l'urine. L'eltrombopag inchangé excrété dans les selles représente environ 20% de la dose. Le plasma élimination demi-vie de l'eltrombopag est environ 21-32 heures.

Pharmacocinétique

interaction

D'après une étude humaine réalisée avec de l'eltrombopag radiomarqué, la

glucuronidation joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'eltrombopag. Des études sur les microsomes hépatiques humains ont identifié l'UGT1A1 et l'UGT1A3 comme enzymes responsables de la glucuronidation de l'eltrombopag. Eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre de "Enzymes UGT *in vitro*". Les interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuronidation ne sont pas attendues en raison de la contribution limitée des enzymes UGT individuelles dans la glucuronidation de l'eltrombopag.

Environ 21 % d'une dose d'eltrombopag pourrait subir un métabolisme oxydatif. Foie humain des études sur les microsomes ont identifié le CYP1A2 et le CYP2C8 comme les enzymes responsables de l'eltrombopag oxydation. Eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes CYP sur la base de données *in vitro* et *in vivo* (voir paragraphe 4.5).

in vitro démontrent que l'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP et l'eltrombopag augmente l'exposition à l'OATP1B1 et à la BCRP substrat rosuvastatine dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5). Dans les études cliniques avec l'eltrombopag, une réduction de 50 % des statines était recommandée.

Eltrombopag chélate avec des cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc (voir rubriques 4.2 et 4.5).

in vitro ont démontré que l'eltrombopag n'est pas un substrat pour le transporteur d'anions organiques polypeptide, OATP1B1, mais est un

inhibiteur de ce transporteur (IC₅₀ valeur de 2,7 µM [1,2 µg/ml]). *Dans des études in vitro* ont également démontré que l'eltrombopag est un substrat de la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et inhibiteur (CI₅₀ valeur de 2.7 µM [1,2 µg/ml]).

Spécial patient populations

Rénal déficience

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag à un adulte. patients présentant une insuffisance rénale. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'ASC_{0-∞} de l'eltrombopag était de 32 à 36 % plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les volontaires sains. Il y avait une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des expositions entre les patients atteints d'insuffisance rénale et volontaires sains. Concentrations d'eltrombopag (actif) non lié pour ce composé hautement lié aux protéines médicament n'ont pas été mesurés. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent utiliser eltrombopag avec prudence et une surveillance étroite, par exemple en testant la créatinine sérique et/ou en analysant les urines (voir paragraphe 4.2). L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag n'ont pas été établies chez les patients présentant à la fois modéré à rénal sévère déficience et hépatique déficience.

Hépatique déficience

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag à un adulte. patients présentant une insuffisance hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'ASC_{0-∞} de l'eltrombopag était 41 % plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et 80 % à 93 % plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport à des volontaires sains. Il y avait variabilité importante et chevauchement significatif des expositions entre les patients atteints d'insuffisance hépatique et des volontaires en bonne santé. Concentrations d'eltrombopag (actif) non lié pour ce composé hautement lié aux protéines médicament n'étaient pas mesuré.

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag après une répétition L'administration a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 28 adultes en bonne santé et 714 patients présentant une insuffisance hépatique (673 patients atteints du VHC et 41 patients atteints d'insuffisance hépatique chronique) maladie d'une autre étiologie). Sur les 714 patients, 642 présentaient une insuffisance hépatique légère, 67 insuffisance hépatique modérée et 2 avec insuffisance hépatique sévère. Par rapport aux volontaires sains, les patients présentant une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation d'environ 111 % (IC à 95 % : 45 % à 283 %) ASC de l'eltrombopag plasmatique (0-∞) valeurs et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée avaient environ 183 % (95 % CI : 90% à 459%) plus haut plasma ASC de l'eltrombopag (0-∞) valeurs.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Donc, eltrombopag devrait pas être utilisé en ITP les patients avec hépatique déficience (Enfant-Pugh score ≥ 5) sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque identifié de thrombose veineuse porte (voir sections 4.2 et 4.4). Chez les patients atteints du VHC, débiter l'eltrombopag à la dose de 25 mg une fois par jour (voir section 4.2).

Course

L'influence de l'origine ethnique est-asiatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 111 adultes en bonne santé (31 Asiatiques de l'Est) et 88 patients atteints de PTI (18 Asiatiques de l'Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, le PTI d'Asie de l'Est les patients avait environ 49% plus haut plasma eltrombopag ASC_(0-∞) valeurs comme par rapport à non-Est-asiatique des patients qui étaient majoritairement Caucasiens (voir rubrique 4.2).

L'influence de l'origine ethnique asiatique de l'Est et du Sud-Est sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag était évalué à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 635 patients atteints du VHC (145 Asiatiques de l'Est et 69 Asiatiques du Sud-Est). Basé sur estimations depuis le population pharmacocinétique analyse, Est-
/Les patients d'Asie du Sud-Est présentaient des valeurs plasmatiques d'ASC de l'eltrombopag_(0-∞) environ 55 % plus élevées que par rapport à les patients d'autres races qui étaient majoritairement caucasien (voir paragraphe 4.2).

Genre

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une population analyse pharmacocinétique chez 111 adultes en bonne santé (14 femmes) et 88 patients atteints de PTI (57 femmes). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patientes féminines atteintes du PTI présentaient une ASC plasmatique de l'eltrombopag environ 23 % plus élevée (0-1) par rapport aux patients de sexe masculin, sans ajustement au poids du corps différences.

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant des données de population analyse pharmacocinétique chez 635 patients atteints du VHC (260 femmes). D'après l'estimation du modèle, les femmes Le patient infecté par le VHC avait une ASC plasmatique de l'eltrombopag environ 41 % plus élevée (0-1) par rapport au mâle les patients.

Âge

L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant des données de population analyse pharmacocinétique chez 28 sujets sains, 673 patients atteints du VHC et 41 patients atteints de maladie du foie d'une autre étiologie allant de 19 à 74 ans. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur l'utilisation de l'eltrombopag chez les patients ≥ 75 ans. D'après l'estimation du modèle, les patients âgés (≥ 65 ans) avaient environ 41% plus haut plasma ASC de l'eltrombopag (0-1) par rapport aux plus jeunes patients (voir section 4.2).

Pédiatrique population (vieilli 1 à 17 ans)

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée chez 168 patients pédiatriques atteints de PTI ayant reçu une dose unique quotidiennement dans deux études, TRA108062/PETIT et TRA115450/PETIT-2. Eltrombopag plasmatique apparent la clairance après administration orale (CL/F) augmente avec l'augmentation du poids corporel. Les effets de la race et le sexe sur les estimations plasmatiques de la CL/F de l'eltrombopag étaient cohérents entre les enfants et les adultes les patients. Les patients pédiatriques atteints de PTI d'Asie de l'Est et du Sud-Est présentaient un taux plasmatique d'environ 43 % plus élevés valeurs de l'ASC de l'eltrombopag (0-∞) par rapport aux patients non asiatiques. Les patientes pédiatriques féminines atteintes du PTI avaient environ 25% plus haut plasma ASC de l'eltrombopag (0-∞) valeurs comme par rapport à patients de sexe masculin.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques atteints de PTI sont présentés dans Tableau 11.

Tableau 11 Moyenne géométrique (IC à 95 %) pharmacocinétique de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre paramètres dans pédiatrique les patients avec PTI (50 mg une fois par jour schéma posologique)

Âge	C _{max} ($\bar{\mu}\text{g}/\text{ml}$)	ASC (0-∞) ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
12 au 17 années (n = 62)	6,80 (6h17, 7h50)	103 (91.1, 116)

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

6 à 11 années (n = 68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 à 5 années (n = 38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Données présentées comme géométrique signifie (IC95%). ASC_(0-∞) et C_{max} basés sur population PK post-hoc estimations

5.3 Sécurité préclinique données

Sécurité pharmacologie et dose répétée toxicité

Eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ou le chien en raison de sa TPO unique. spécificité du récepteur. Par conséquent, les données provenant de ces animaux ne modélisent pas entièrement les effets indésirables potentiels. liés à la pharmacologie de l'eltrombopag chez l'homme, y compris la reproduction et la cancérogénicité études.

Des cataractes liées au traitement ont été détectées chez les rongeurs et dépendaient de la dose et du temps. À ≥6 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes atteints de PTI à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine exposition dans adulte VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur AUC, cataractes étaient observés chez la souris après 6 semaines et rats après 28 semaines de traitement. À ∓ 4 fois l'exposition clinique humaine chez les patients atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC et des cataractes ont été observés chez la souris après 13 semaines et chez le rat après 39 semaines de traitement. Aux doses non tolérées dans des rats juvéniles en pré-sevrage ayant reçu une dose entre les jours 4 et 32 (ce qui équivaut approximativement à un humain de 2 ans à la fin de la période

d'administration), des opacités oculaires ont été observées (histologie non réalisée) à 9 fois la exposition clinique humaine maximale chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour, sur la base de l'ASC. Cependant, aucune cataracte n'a été observée chez les rats juvéniles ayant reçu des doses tolérées 5 fois supérieures aux doses cliniques humaines. exposition chez les patients pédiatriques atteints du PTI, sur la base de l'ASC. Aucune cataracte n'a été observée chez les chiens adultes après 52 semaines de traitement à 2 fois l'exposition clinique humaine chez des patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et équivalent à l'exposition clinique humaine chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base de ASC).

Une toxicité tubulaire rénale a été observée dans des études d'une durée allant jusqu'à 14 jours chez des souris et des rats exposés qui étaient généralement associés à la morbidité et à la mortalité. Une toxicité tubulaire a également été observée chez un Étude de cancérogénicité orale de 2 ans chez la souris à des doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour. Les effets étaient moindres graves à des doses plus faibles et se caractérisaient par un spectre de changements régénératifs. L'exposition à la dose la plus faible était 1,2 ou 0,8 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC chez l'adulte ou l'enfant Patients ITP à 75 mg/jour et 0,6 fois l'exposition clinique humaine chez les patients VHC à 100 mg/jour, basé sur l'AUC. Aucun effet rénal n'a été observé chez le rat après 28 semaines ni chez le chien après 52 semaines à expositions 4 et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes atteints de PTI et 3 et 2 fois l'exposition exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois et équivalent à la humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Une dégénérescence et/ou une nécrose des hépatocytes, souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques sériques, a été observée. observés chez la souris, le rat et le chien à des doses associées à une morbidité et à une mortalité ou mal toléré. Aucun effet hépatique n'a été observé après une administration chronique chez le rat (28 semaines) et chez le chien.(52 semaines) à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes atteints du PTI et 3 ou 2 fois l'exposition exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois ou l'équivalent de la humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC.

À des doses mal tolérées chez le rat et le chien (> 10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou pédiatrique PTI les patients à 75 mg/jour et >4 fois le humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC), diminution du nombre de réticulocytes et érythroïde régénératif de la moelle osseuse une hyperplasie (rats uniquement) a été observée dans des études à court terme. Il n'y a eu aucun effet notable sur les globules rouges. nombre de masse ou de réticulocytes après une administration allant jusqu'à 28 semaines chez le rat, 52 semaines chez le chien et 2 ans chez souris ou rats à des doses maximales tolérées qui étaient 2 à 4 fois supérieures à l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou pédiatrique PTI patients à 75 mg/jour et ≤2 fois le humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur AUC.

Endostéale hyperostose était observé dans un 28 semaines toxicité étude dans les rats à un non toléré dose de 60 mg/kg/jour (6 fois ou 4 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes ou pédiatriques

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

atteints du PTI à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Là étaient Non os changements observé Chez la souris ou les rats après durée de vie exposition (2 années) à 4 fois ou 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC.

Cancérogénicité et mutagénicité

Eltrombopag était pas cancérigène dans souris à des doses jusqu'à 75 mg/kg/jour ou dans les rats à doses en haut à 40 mg/kg/jour (expositions jusqu'à 4 ou 2 fois l'humain clinique exposition dans adulte ou pédiatrique PTI patients à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base sur l'AUC). Eltrombopag ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène dans un test de mutation bactérienne ni dans deux *tests tests vivo* chez le rat (micronoyau et synthèse non programmée d'ADN, 10 fois ou 8 fois la synthèse humaine exposition clinique chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 7 fois l'exposition clinique humaine exposition chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base de la C_{max}). Dans le test *in vitro* du lymphome de souris, eltrombopag était légèrement positif (augmentation < 3 fois de la fréquence de mutation). Ceux-ci *in vitro* et *in vivre* les résultats suggèrent que l'eltrombopag ne fait pas pose un génotoxique risque aux humains.

Reproducteur toxicité

Eltrombopag n'a pas affecté la fertilité féminine, le développement embryonnaire précoce ou le développement embryofœtal. développement chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou adolescents (12-17 ans) patients atteints de PTI à 75 mg/jour et équivalent à l'exposition clinique humaine chez les patients infectés par le VHC à la dose de 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). De plus, il n'y a eu aucun effet sur l'embryon et le fœtus. développement chez le lapin à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (0,3 à 0,5 fois la exposition clinique humaine chez les patients ITP à 75 mg/jour et les patients VHC à 100 mg/jour, sur la base de ASC). Cependant, à une dose maternellement toxique de 60 mg/kg/jour (6 fois l'exposition clinique humaine en Patients ITP à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine chez les patients VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) chez le rat, le traitement par l'eltrombopag a été associé à une létalité embryonnaire (augmentation du taux pré- et perte post-implantation), réduction du poids corporel fœtal et du poids utérin gravide chez la femme étude de fertilité et une faible incidence de côtes cervicales et une réduction du poids corporel fœtal dans l'embryon fœtal étude de développement. Eltrombopag ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel pour le fœtus (voir rubrique 4.6). Eltrombopag n'a pas affecté la fertilité masculine rats à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (3 fois l'exposition clinique humaine au PTI patients à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base sur l'AUC). Dans l'étude de développement prénatal et postnatal chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur grossesse, parturition ou

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

lactation de F₀ rats femelles à doses maternelles non toxiques (10 et 20 mg/kg/jour) et aucun effet sur la croissance, le développement, la fonction neurocomportementale ou reproductrice de la progéniture (F₁). Eltrompobag a été détecté dans le plasma de tous les ratons F₁ pendant toute la durée de 22 heures. période d'échantillonnage suivant l'administration du médicament aux mères F₀, ce qui suggère que les ratons exposition à eltrompobag était probablement via lactation.

Phototoxicité

in vitro avec l'eltrompobag suggèrent un risque potentiel de phototoxicité ; cependant, chez les rongeurs, il y avait aucune preuve de phototoxicité cutanée (10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou PTI pédiatrique les patients à 75 mg/jour et 5 fois l'humain clinique exposition dans VHC patients à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) ou une phototoxicité oculaire (4 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou PTI pédiatrique les patients à 75 mg/jour et 3 fois l'humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC). De plus, une étude de pharmacologie clinique menée auprès de 36 sujets n'a montré aucun il existe des preuves que la photosensibilité a augmenté après l'administration d'eltrompobag 75 mg. C'était mesuré par indice phototoxique retardé. Néanmoins, un risque potentiel de photoallergie ne peut être exclu car aucun spécifique préclinique étude pourrait être réalisée.

Juvenile animal études

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

À des doses non tolérées chez des rats en pré-sevrage, des opacités oculaires ont été observées. Aux doses tolérées, non des opacités oculaires ont été observées (voir la sous-section ci-dessus « Pharmacologie de sécurité et toxicité à doses répétées »). En conclusion, compte tenu des marges d'exposition basées sur l'ASC, un risque d'effets liés à l'eltrompobag les cataractes chez les patients pédiatriques ne peuvent pas être exclues. Il n'existe aucun résultat chez les rats juvéniles suggérant un plus grand risque de toxicité avec eltrompobag traitement en pédiatrique contre. PTI adulte les patients. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

4.2 Liste de excipients

ELTROMFRA 12,5 mg pelliculé comprimés

Noyau de la

tablette

Stéarate de

magnésium

Mannitol

(E421)

La cellulose

microcristalline

Povidone

Sodium amidon glycolate

Enrobage du

comprimé

Hypromellose

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

(E464) Macrogol
400 (E1521)
Polysorbate 80
(E433) Titane dioxyde
(E171)

ELTROMFRA 25 mg pelliculé comprimés

*Noyau de la
tablette*

Stéarate de
magnésium
Mannitol
(E421)
La cellulose
microcristalline
Povidone
Amidon de sodium glycolate

*Enrobage du
comprimé*

Hypromellose
(E464) Macrogol
400 (E1521)
Polysorbate 80
(E433) Titane dioxyde
(E171)

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

ELTROMFRA 50 mg pelliculé comprimés

Noyau de la

tablette

Stéarate de

magnésium

Mannitol

(E421)

La cellulose

microcristalline

Povidone

Sodium amidon glycolate

Enrobage du

comprimé

Hypromellose

(E464) Oxyde de

fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune

(E172) Macrogol

400 (E1521)

Titane dioxyde

(E171)

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

ELTROMFRA 75 mg pelliculé comprimés

Noyau de la

tablette

Stéarate de

magnésium

Mannitol

(E421)

La cellulose

microcristalline

Povidone

Sodium amidon glycolate

Enrobage du

comprimé

Hypromellose

(E464) Oxyde de

fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir

(E172) Macrogol

400 (E1521)

Titane dioxyde

(E171)

4.3 Incompatibilités

Pas en vigueur.

4.4 Étagère vie

3 années.

4.5 Spécial précautions pour stockage

Ce le médicament fait pas exiger n'importe lequel stockage spécial conditions.

4.6 Nature et contenu de récipient

Pelliculé comprimés

Plaquettes aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) en boîte contenant 14 ou 28 comprimés pelliculés et multipacks contenant 84 (3 paquets de 28) comprimés pelliculés.

Tous ne sont pas emballés tailles peut être commercialisé.

4.7 Spécial précautions pour élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.

1. CLINIQUE PARTICULIERS

1.1 Thérapeutique les indications

ELTROMFRA est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints de thrombocytopénie immunitaire primaire (PTI). qui sont réfractaires à d'autres traitements (par exemple corticostéroïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 4.2). 5.1).

ELTROMFRA est indiqué pour le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 an et plus atteints de thrombocytopénie immunitaire (PTI) durant 6 mois ou plus à compter du diagnostic et qui sont réfractaires à autre traitements (par exemple les corticostéroïdes, immunoglobulines) (voir sections 4.2 et 5.1).

ELTROMFRA est indiqué chez les patients adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) pour le traitement de thrombocytopénie, où le degré de thrombocytopénie est le principal facteur empêcher le initiation ou limitant le capacité à maintenir optimal à base d'interféron thérapie (voir rubriques 4.4 et 5.1).

ELTROMFRA est indiqué chez les patients adultes atteints d'anémie aplasique sévère (AAS) acquise qui étaient soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur ou fortement prétraités et ne conviennent pas pour hématopoïétique tige cellule transplantation (voir section 5.1).

1.2 Posologie et méthode de administration

Le traitement par Eltrombopag doit être instauré et rester sous la surveillance d'un médecin qui expérimenté dans le traitement des maladies hématologiques

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

ou la prise en charge de l'hépatite C chronique etc'est complications.

Posologie

Les exigences posologiques d'Eltrombopag doivent être individualisées en fonction de la numération plaquettaire du patient. Leobjectif de traitement avec eltrombopag ne devrait pas être normaliser numération plaquettaire.

La poudre pour suspension buvable peut entraîner une exposition à l'eltrombopag plus élevée que la formulation en comprimés. (voir rubrique 5.2). Lors du passage du comprimé à la poudre pour suspension buvable,plaquette les comptes devraient être surveillé par semaine pour 2 semaines.

Immunitaire (primaire) thrombocytopénie

La dose la plus faible d'eltrombopag doit être utilisée pour atteindre et maintenir une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Les ajustements de dose sont basés sur la réponse de la numération plaquettaire. Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser le nombre de plaquettes. Dans les études cliniques, le nombre de plaquettes a généralement augmenté en 1 à 2 semaines. après départ eltrombopag et diminué au sein 1 à 2 semaines après arrêt.

Adultes et population pédiatrique âgée de 6 ans au 17 années

Le recommandé départ dose de eltrombopag est 50 mg une fois par jour. Pour les patients de Est-/Sud-Est-

D'ascendance asiatique, l'eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voirsection 5.2).

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Pédiatrique population vieillie 1 à 5 années

Le recommandé départ dose de eltrombopag est 25 mg une fois par jour.

Surveillance et dose ajustement

Après initier eltrombopag, le dose doit être ajusté à atteindre et maintenir un plaquette compter $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ comme nécessaire à réduire le risque pour saignement. UN tous les jours dose de 75 mg ne doit pas être dépassé.

L'hématologie clinique et les tests hépatiques doivent être surveillés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag modifié en fonction de la numération plaquettaire comme indiqué dans Tableau 1. Pendant le traitement par eltrombopag, formule sanguine complète (FBC), y compris la numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique doivent être évalués chaque semaine jusqu'à ce que la numération plaquettaire soit stable ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins au moins 4 semaines) a été atteint. Les FBC, y compris la numération plaquettaire et les frottis de sang périphérique, doivent être obtenu mensuel après.

Tableau 1 **dose ajustements de eltrombopag dans PTI les patients**

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μl après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose vers 25 mg à un maximum de 75 mg/jour * .
$\square 50\ 000/\mu\text{l}$ à $\square 150\ 000/\mu\text{l}$	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou l'ITP en concomitance traitement à maintenir plaquette compte que éviter ou réduire saignement.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

>150 000/ μ l à \square 250 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 25 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer le effets de Ceci et tout ajustement posologique ultérieur \blacklozenge .
>250 000/ μ l	Arrêtez l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de la surveillance plaquettaire à deux fois par semaine. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à un tous les jours dose réduite de 25 mg.

* Pour les patients prise 25 mg eltrombopag une fois chaque autre jour, augmenter dose à 25 mg une fois tous les jours.

\blacklozenge Pour patients prenant 25 mg eltrombopag une fois tous les jours, considération devrait être donné au dosage à 12,5 mg une fois tous les jours ou alternativement un dose de 25 mg une fois chaque autre jour.

Eltrombopag peut être administré en complément d'autres médicaments ITP.

Le schéma posologique de Les médicaments concomitants contre le PTI doivent être modifiés, si cela est médicalement approprié, pour éviter une augmente dans les plaquettes compte pendant la thérapie avec eltrombopag.

Il est nécessaire d'attendre au moins 2 semaines pour constater l'effet d'un éventuel ajustement posologique sur l'état du patient. plaquette réponse préalable à envisager un autre ajustement posologique.

Le standard eltrombopag dose ajustement, soit diminuer ou augmenter, serait être 25 mg une fois tous les jours.

Arrêt

Le traitement par eltrombopag doit être interrompu si la numération plaquettaire n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant pour éviter des saignements cliniquement importants après 4 semaines de traitement par eltrombopag à la dose de 75 mg une fois tous les jours.

Les patients doivent être évalués cliniquement périodiquement et la poursuite du traitement doit être décidée sur une base individuelle par le médecin traitant. Chez les patients non splénectomisés, cela doit inclure évaluation relative à la splénectomie. La réapparition d'une thrombocytopénie est possible dès arrêt de traitement (voir rubrique 4.4).

Chronique hépatite C (VHC) associé thrombocytopénie

Lorsque eltrombopag est administré en association avec des antiviraux, il convient de faire référence au résumé des caractéristiques du produit des médicaments co-administrés respectifs pour compléter les détails de pertinence sécurité information ou contre-indications.

Dans les études cliniques, le nombre de plaquettes a généralement commencé à augmenter dans la semaine suivant le début d'Eltrombopag. L'objectif du traitement par eltrombopag doit être d'atteindre le niveau minimum de numération plaquettaire nécessaire pour initier un traitement antiviral, conformément aux recommandations de la pratique clinique. Pendant l'antiviral thérapeutique, l'objectif du traitement doit être de maintenir la numération plaquettaire à un niveau qui prévient le risque de complications hémorragiques, normalement autour de 50 000-75 000/ μ l. Un nombre de plaquettes >75

000/ μ l doit être évité. La dose la plus faible d'eltrombopag nécessaire pour atteindre les objectifs doit être utilisée. Dose ajustements sont basés sur la plaquette compter réponse.

Initial dose régime

Eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour VHC les patients de Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance ou les patients avec bénin hépatique déficience (voir section 5.2).

Surveillance et ajustement de la dose

La dose d'eltrombopag doit être ajustée par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines si nécessaire pour atteindre la numération plaquettaire cible requise pour initier un traitement antiviral. La numération plaquettaire doit être surveillé chaque semaine avant de commencer le traitement antiviral. Au début du traitement antiviral, les plaquettes compter peut automne, donc immédiat eltrombopag dose les ajustements devraient être évité (voir Tableau 2).

Pendant le traitement antiviral, la dose d'eltrombopag doit être ajustée si nécessaire pour éviter réductions du peginterféron en raison d'une diminution du nombre de plaquettes pouvant exposer les patients à un risque de saignement (voir tableau 2). La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine pendant le traitement antiviral jusqu'à ce qu'elle soit stable. le nombre de plaquettes est atteint, normalement autour de 50 000-75 000/ μ l. FBC, y compris la numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique doivent ensuite être effectués mensuellement. Réductions de dose sur la dose

quotidienne de 25 mg doivent être envisagés si le nombre de plaquettes dépasse l'objectif requis. Il est recommandé d'attendre 2 semaines évaluer les effets de Ceci et n'importe lequel subséquent ajustements de dose.

UN dose de 100 mg d'eltrombopag une fois tous les jours doit ne pas être dépassé.

Tableau 2 doses ajustements de eltrombopag dans VHC les patients pendant antiviral thérapie

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose vers 25 mg à un maximum de 100 mg/jour.
\geq 50 000/ μ l à \leq 100 000/ μ l	Utiliser dose la plus faible de eltrombopag comme nécessaire à éviter dose réductions du peginterféron.
>100 000/ μ l à \leq 150 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 25 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer les effets de Ceci et tout ajustement posologique ultérieur \blacklozenge .
>150 000/ μ l	Arrêtez l'eltrombopag ; augmenter la fréquence de la surveillance plaquettaire pour deux fois hebdomadaire. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à une fréquence quotidienne. dose réduit par 25 mg*.

- * Chez les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, il convient d'envisager de reprendre dosage à 25 mg tous les autre jour.
- \blacklozenge Au début du traitement antiviral, la numération plaquettaire peut diminuer, d'où la dose immédiate d'eltrombopag. réductions devrait être évité.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Arrêt

Si après 2 semaines de traitement par eltrombopag à la dose de 100 mg, le taux de plaquettes requis pour initier le traitement antiviral est atteint, la thérapie n'est pas atteinte, eltrombopag devrait être interrompu.

Le traitement par Eltrombopag doit être interrompu à l'arrêt du traitement antiviral, sauf indication contraire justifiée. Des réponses excessives à la numération plaquettaire ou des anomalies importantes des tests hépatiques nécessitent également arrêt.

Grave aplasique anémie

Initial dose régime

Eltrombopag doit être initié à la dose de 50 mg une fois par jour. Pour les patients d'Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance, eltrombopag doit être instauré à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Le traitement ne doit pas être instauré lorsque le patient présente des anomalies cytogénétiques de chromosome 7.

Surveillance et dose ajustement

La réponse hématologique nécessite une augmentation de la dose, généralement jusqu'à 150 mg, et peut prendre jusqu'à 16 semaines après avoir commencé eltrombopag (voir rubrique 5.1). La dose d'eltrombopag doit être ajustée à 50 mg augmente toutes les 2 semaines si nécessaire pour atteindre la numération plaquettaire cible $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pour les patients en prenant 25 mg une fois par jour, la dose doit être augmentée à 50 mg par jour avant d'augmenter la dose quantité de 50 mg. Une dose de 150 mg par jour ne doit pas être dépassée. Hématologie clinique et tests hépatiques doivent être

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

surveillés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique de eltrombopag modifié en fonction du nombre de plaquettes indiqué dans le tableau 3.

Tableau 3 doses ajustements de eltrombopag dans les patients avec grave aplasique anémie

La numération plaquettaire	Dose ajustement ou réponse
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de thérapie	Augmenter quotidiennement dose par 50 mg à un maximum de 150 mg/jour. Pour les patients prenant 25 mg une fois par jour, augmenter la dose à 50 mg quotidiennement avant augmentant le dose montant par 50 mg.
\square 50 000/ μ l à \square 150 000/ μ l	Utiliser le plus bas dose de eltrombopag à maintenir plaquette compte.
>150 000/ μ l à \square 250 000/ μ l	Diminuez la dose quotidienne de 50 mg. Attendez 2 semaines pour évaluer le effets de Ceci et toute dose ultérieure ajustements.
>250 000/ μ l	Arrêt eltrombopag; pour à au moins un semaine. Une fois que la numération plaquettaire est \leq 100 000/ μ l, reprendre le traitement à un tous les jours dose réduite de 50 mg.

Dégressif pour tri-lignée (blanc sang cellules, rouge sang cellules, et plaquettes) intervenants

Pour les patients qui obtiennent une réponse tri-lignée, y compris une indépendance transfusionnelle, durant au moins 8 semaines: la dose d'eltrombopag peut être réduit de 50 %.

Si les taux restent stables après 8 semaines à la dose réduite, alors l'eltrombopag doit être arrêté et la numération globulaire est surveillée. Si le

nombre de plaquettes chute à $<30\,000/\mu\text{l}$, l'hémoglobine chute à $<9\text{ g/dl}$ ou nombre absolu de neutrophiles (NAN) $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$, l'eltrompobag peut être réinitialisé au efficace dose.

Arrêt

Si aucune réponse hématologique n'est survenue après 16 semaines de traitement par eltrompobag, le traitement devrait être interrompu. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il faut évaluer si la poursuite du traitement par eltrompobag est appropriée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Numération plaquettaire excessive (comme indiqué dans le tableau 3) ou des anomalies importantes des tests hépatiques nécessitent également l'arrêt du traitement de eltrompobag (voir section 4.8).

Spécial populations

Rénal déficience

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Patients présentant une insuffisance rénale fonction doit utiliser eltrompobag avec prudence et une surveillance étroite, par exemple en testant le sérumcréatinine et/ou effectuer des urines analyse (voir section 5.2).

Hépatique déficience

Eltrompobag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), sauf s'il est attendu l'avantage l'emporte sur le identifié risque de la veine porte thrombose (voir section 4.4).

Si l'utilisation d'eltrombopag est jugée nécessaire chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique, la dose doit être de 25 mg une fois par jour. Après avoir débuté l'administration d'eltrombopag chez des patients atteints de troubles hépatiques, une déficience un intervalle de 3 semaines devrait être observé avant en augmentant la dose.

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients thrombocytopéniques atteints d'un VHC chronique et d'une atteinte hépatique légère. déficience (score de Child-Pugh ≤ 6). Patients chroniques atteints du VHC et patients atteints d'anémie aplasique sévère en cas d'insuffisance hépatique, l'eltrombopag doit être instauré à la dose de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Après l'initiation de la dose d'eltrombopag chez les patients présentant une insuffisance hépatique doit être respectée à un intervalle de 2 semaines. observé avant en augmentant la dose.

Il existe un risque accru d'événements indésirables, notamment de décompensation hépatique et d'événements thromboemboliques (ETO), chez les patients thrombocytopéniques atteints d'une maladie hépatique chronique avancée traités par eltrombopag, soit en préparation à une intervention invasive, soit chez les patients infectés par le VHC qui suivent un traitement antiviral thérapie (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Âgé

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients atteints de PTI âgés de 65 ans et plus et aucune expérience clinique chez les patients ITP âgés de plus de 85 ans. Dans les études cliniques sur l'eltrombopag, dans l'ensemble aucune différence cliniquement significative dans la sécurité d'eltrombopag n'a été observée entre les patients âgés de patients âgés d'au moins 65 ans et plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans réponses entre les patients âgés et les patients plus jeunes, mais une plus grande sensibilité de certains individus plus âgés ne peut pas être gouverné dehors (voir section 5.2).

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients atteints du VHC et de l'ASA âgés de plus de 75 ans. Prudence devrait être exercé dans ces patients (voir section 4.4).

Asie de l'Est/du Sud-Est les patients

Pour les patients adultes et pédiatriques d'origine asiatique de l'Est/du Sud-Est, y compris ceux atteints de troubles hépatiques. déficience, eltrombopag devrait être initié à une dose de 25 mg une fois tous les jours (voir section 5.2).

La numération plaquettaire du patient doit continuer à être surveillée et les critères standard pour une dose supplémentaire modification suivi.

Pédiatrique population

ELTROMFRA n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an atteints de PTI en raison de données insuffisantes sur la sécurité et l'efficacité. La sécurité et l'efficacité d'eltrombopag n'ont pas été établi chez

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

les enfants et les adolescents (<18 ans) présentant une thrombocytopénie chronique liée au VHC ou SAA. Pas de données sont disponible.

Méthode de administration (voir section 6.6)

Usage oral.

La suspension doit être prise au moins deux heures avant ou quatre heures après tout produit tel que antiacides, produits laitiers (ou autres produits alimentaires contenant du calcium) ou suppléments minéraux contenant des cations polyvalents (par exemple fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) (voir sections 4.5 et 5.2).

1.3 Contre-indications

Hypersensibilité à eltrombopag ou à n'importe lequel de le excipients répertorié dans section 6.1.

1.4 Spécial avertissements et précautions pour utilisation

There is an increased risk for adverse reactions, including potentially fatal hepatic decompensation and thromboembolic events, in thrombocytopenic HCV patients with advanced chronic liver disease, as defined by low albumin levels ≤ 35 g/l or model for end stage liver disease (MELD) score ≥ 10 , when treated with eltrombopag in combination with interferon-based therapy. In addition, the benefits of treatment in terms of the proportion achieving sustained virological response (SVR) compared with placebo were modest in these patients (especially for those with baseline albumin ≤ 35 g/l) compared with the group overall. Treatment with eltrombopag in these patients should be initiated only by physicians experienced in the management of advanced HCV, and only when the risks of thrombocytopenia or withholding antiviral therapy necessitate intervention. If treatment is considered clinically indicated, close monitoring of these patients is required.

Combinaison avec à action directe antiviral agents

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe. approuvé pour traitement d'hépatite chronique C infection.

Risque de hépatotoxicité

L'administration d'Eltrombopag peut provoquer une fonction hépatique anormale et une hépatotoxicité sévère, être mettant la vie en danger (voir rubrique 4.8).

L'alanine aminotransférase sérique (ALT), l'aspartate aminotransférase (AST) et la bilirubine doivent être mesurés avant le début du traitement par eltrombopag, toutes les 2 semaines pendant la phase d'ajustement posologique et mensuellement après l'établissement d'une dose stable. Eltrombopag inhibe l'UGT1A1 et l'OATP1B1, ce qui peut conduire à une hyperbilirubinémie indirecte. Si la bilirubine est élevée, le fractionnement doit être effectué. Des tests hépatiques sériques anormaux doivent être évalués en répétant les tests dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies sont confirmées, les analyses sériques hépatiques doivent être surveillées jusqu'à ce que les anomalies disparaissent, stabiliser, ou retourner à ligne de base les niveaux. Eltrombopag devrait être abandonné si ALT les niveaux augmenter (≥ 3 fois le supérieur limite de normale [\times LSN] dans les patients avec foie normal fonction, ou $\geq 3 \times$ ligne de base ou $>5 \times$ ULN, peu importe est le plus bas, dans les patients avec prétraitement élévations dans transaminases) et sont:

- progressive, ou
- persistant pour ≥ 4 semaines, ou
- accompagné par augmenté direct la bilirubine, ou
- accompagné par clinique symptômes de foie blessure ou preuve pour hépatique décompensation.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

La prudence est de mise lors de l'administration d'eltrombopag à des patients atteints d'une maladie hépatique. En ITP et SAA Chez les patients atteints, une dose initiale plus faible d'eltrombopag doit être utilisée. Une surveillance étroite est requise lorsque administrer aux patients atteints de troubles hépatiques déficience (voir section 4.2).

Hépatique décompensation (utiliser avec interféron)

Décompensation hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique : une surveillance est requise chez les patients atteints d'hépatite C chronique. faible albumine les niveaux (≤ 35 g/l) ou avec FUSION score ≥ 10 à ligne de base.

Les patients chroniques infectés par le VHC et présentant une cirrhose du foie peuvent présenter un risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent thérapie par interféron alpha. Dans deux études cliniques contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC, décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, bactériose spontanée) péritonite) sont survenus plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) que dans le bras placebo (6 %). Dans chez les patients présentant de faibles taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 au départ, il y avait un facteur 3 un risque plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable mortel par rapport au ceux dont la maladie du foie est moins avancée. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion l'obtention d'une RVS par rapport au placebo était modeste chez ces patients (en particulier pour ceux avec albumine de base ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Eltrombopag ne doit être

administré à tel les patients après un examen attentif de l'attendu avantages dans comparaison avec le des risques.

Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés pour déceler tout signe ou symptôme d'atteinte hépatique. décompensation. Le résumé respectif des caractéristiques du produit de l'interféron doit être référencé pour arrêt critères. Eltrombopag devrait être terminé si antiviral thérapie est abandonné pour hépatique décompensation.

Thrombotique/thromboembolique complications

Dans contrôlé études dans thrombocytopénique les patients avec Réception du VHC à base d'interféron thérapie (n = 1 439), 38 patients sur 955 (4 %) traités par eltrombopag et 6 patients sur 484 (1 %) dans le groupe Le groupe placebo a connu des ETO. Les complications thrombotiques/thromboemboliques signalées incluaient à la fois événements veineux et artériels. La majorité des ETO n'étaient pas graves et étaient résolues à la fin de l'étude. étude. La thrombose de la veine porte était l'ETO la plus fréquente dans les deux groupes de traitement (2 % chez les patients traités par eltrombopag versus <1% pour le placebo). Aucune relation temporelle spécifique entre le début de le traitement et l'événement de TEE ont été observés. Patients présentant de faibles taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou MELD ≥ 10 avait un double plus grand risque de TEE que ceux avec plus haut albumine les niveaux; ceux vieillie ≥ 60 années avait un Le risque d'ETO est 2 fois plus élevé que chez les patients plus jeunes. Eltrombopag ne doit être administré qu'à ces patients après un examen attentif des bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients devrait être de près surveillé pour des signes et symptômes de l'ETO.

Il a été constaté que le risque d'ETO est accru chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique (MPC) traités avec 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 2 semaines en préparation à des procédures invasives. Six sur 143 (4 %) les patients adultes atteints de MPC recevant de l'eltrombopag ont présenté des ETO (toutes les voies veineuses portes) système) et deux des 145 (1 %) patients du groupe placebo ont présenté des ETO (un dans la voie veineusesystème et un infarctus du myocarde). Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté le complication thrombotique en cas de numération plaquettaire > 200 000/ μ l et dans les 30 jours suivant la dernière dose de eltrombopag. Eltrombopag n'est pas indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie chez les patients présentant chronique foie maladie dans la préparation pour envahissant procédures.

Dans les études cliniques sur l'eltrombopag dans le PTI, des événements thromboemboliques ont été observés à des taux faibles et normaux. numération plaquettaire. Il convient d'être prudent lors de l'administration d'eltrombopag à des patients présentant un risque connu. facteurs de thromboembolie, y compris, mais sans s'y limiter, les facteurs héréditaires (par exemple, le facteur V Leiden) ou acquis facteurs de risque (par exemple déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), âge avancé, patients présentant une périodes d'immobilisation, tumeurs malignes, contraceptifs et traitement hormonal substitutif, chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. La numération plaquettaire doit être étroitement surveillée et prise en compte il est conseillé de réduire la dose ou d'arrêter le traitement par eltrombopag si le nombre de plaquettes dépasse le niveaux cibles (voir section 4.2). La balance bénéfice-risque doit être prise en compte chez les patients à risque d'ETO. de toute étiologie.

Aucun cas d'ETO n'a été identifié lors d'une étude clinique sur les SAA réfractaires, cependant le risque de ces des événements ne peuvent pas être exclus dans cette population de patients en raison du nombre limité de patients exposés. Comme la dose la plus élevée autorisée est indiquée chez les patients atteints d'ASA (150 mg/jour) et en raison de la nature de la réaction, TEE pourrait être attendu dans ce patient population.

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de PTI présentant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh \geq 5), sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque identifié de thrombose veineuse porte. Lorsque le traitement est considéré comme approprié, la prudence est de mise lors de l'administration d'eltrombopag à des patients atteints de troubles hépatiques. déficience (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Saignement suivant arrêt de eltrombopag

La thrombocytopénie est susceptible de réapparaître chez les patients atteints de PTI à l'arrêt du traitement par eltrombopag. Après l'arrêt du traitement par eltrombopag, la numération plaquettaire revient aux niveaux de base dans les 2 semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque hémorragique et peut dans certains cas conduire à des saignements. Ce risque est augmenté si le traitement par eltrombopag est arrêté en présence de anticoagulants ou agents antiplaquettaires. Il est recommandé, si le traitement par eltrombopag est interrompu, le traitement du PTI doit être repris conformément aux directives thérapeutiques en vigueur. Médical supplémentaire la prise en charge peut inclure l'arrêt du traitement

anticoagulant et/ou antiplaquettaire, l'inversion du anticoagulation ou support plaquettaire. La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine pendant 4 semaines après arrêt de eltrombopag.

Dans les études cliniques sur le VHC, une incidence plus élevée d'hémorragies gastro-intestinales, notamment graves et mortelles cas, a été rapporté suite à l'arrêt du peginterféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag. Suivant Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe ou symptôme de troubles gastro-intestinaux.saignement.

Os moelle réticuline formation et risque de os moelle fibrose

Eltrombopag peut augmenter le risque de développement ou de progression des fibres de réticuline dans l'os.moelle. La pertinence de cette découverte, comme celle d'autres agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-R), a été pas encore été établi. Avant le début du traitement par eltrombopag, le frottis de sang périphérique doit être examiné attentivement pour établir un niveau de base d'anomalies morphologiques cellulaires. Après identification d'une dose stable de eltrombopag, une formule sanguine complète (FBC) avec un différentiel de numération leucocytaire (WBC) doit être effectué mensuellement. Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, des frottis de sang périphérique doivent être examiné à la recherche d'anomalies morphologiques nouvelles ou aggravées (par exemple, larme et sang rouge nucléé) (cellules blanches, globules blancs immatures) ou cytopénie(s). Si le patient développe une nouvelle maladie ou une aggravation anomalies morphologiques ou cytopénie(s), le traitement par eltrombopag doit être arrêté et un os moelle biopsie envisagée, y compris la coloration pour la

fibrose.

Progression de existant myélodysplasique syndrome (MDS)

Il existe une inquiétude théorique selon laquelle les agonistes de la TPO-R pourraient stimuler la progression des maladies existantes. hémopathies malignes telles que les SMD. Les agonistes de la TPO-R sont des facteurs de croissance qui conduisent à Expansion, différenciation et production de plaquettes des cellules progénitrices thrombopoïétiques. Le TPO-R est principalement exprimé sur le superficie de cellules de le lignée myéloïde.

Dans les études cliniques avec un agoniste de la TPO-R chez des patients atteints de SMD, des cas d'augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques Des décomptes ont été observés et des cas de progression de la maladie SMD vers une leucémie myéloïde aiguë (LMA) ont été signalé.

Le diagnostic de PTI ou d'AAS chez les adultes et les patients âgés doit être confirmé par l'exclusion de d'autres entités cliniques présentant une thrombocytopénie, en particulier le diagnostic de SMD doit être exclu. Il convient d'envisager d'effectuer une aspiration et une biopsie de la moelle osseuse sur la évolution de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans, ceux présentant des symptômes, ou des signes anormaux tels que augmentation périphérique cellules blastiques.

L'efficacité et la sécurité de ELTROMFRA n'ont pas été établies pour le traitement de thrombocytopénie due au SMD. ELTROMFRA ne doit pas être utilisé en dehors des études cliniques pour le traitement de la

thrombocytopénie due à MDS.

Cytogénétique anomalies et progression à MDS/AML dans les patients avec SAA

Des anomalies cytogénétiques sont connues chez les patients SAA. On ne sait pas si l'eltrombopag augmente le risque d'anomalies cytogénétiques chez les patients atteints d'ASA. Dans la phase II réfractaire SAA étude clinique avec eltrombopag avec une dose initiale de 50 mg/jour (augmentée toutes les 2 semaines jusqu'à une maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé chez 17,1% des patients [7/41 (dont 4 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. La médiane temps sur étude à un cytogénétique anomalie était de 2,9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag à la dose de 150 mg/jour (avec des populations ethniques ou modifications liées à l'âge comme indiqué) (ELT116826), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé dans 22,6% de adulte les patients [7/31 (où 3 de eux avait changements dans chromosome 7)]. Tous 7 patients avaient une cytogénétique normale au départ. Six patients présentaient une anomalie cytogénétique au 3ème mois de eltrombopag thérapie et une patient avait cytogénétique anomalie à Mois 6.

Dans les études cliniques avec eltrombopag dans l'ASA, 4 % des patients (5/133) ont reçu un diagnostic de SMD. Le médian temps à le diagnostic était 3 mois depuis le commencer de eltrombopag traitement.

Pour les patients SAA réfractaires ou fortement prétraités par un traitement

immunosuppresseur antérieur, un examen de la moelle osseuse avec aspirations cytogénétiques est recommandé avant le début du traitement. eltrombopag, à 3 mois de traitement et 6 mois ensuite. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détecté, il doit être évalué si continuation de eltrombopag est approprié.

Oculaire changements

Des cataractes ont été observées dans les études toxicologiques de l'eltrombopag chez les rongeurs (voir rubrique 5.3). Dans études contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC recevant un traitement par interféron (n = 1 439), la progression d'une ou plusieurs cataractes préexistantes à l'inclusion ou d'une cataracte incidente a été signalée chez 8 % des patients. groupe eltrombopag et 5 % du groupe placebo. Les hémorragies rétiniennes, principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportés chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et de l'eltrombopag (2 % de la dose d'eltrombopag).groupe et 2% du groupe placebo. Des hémorragies sont survenues à la surface de la rétine (prérétinienne), sous la rétine (sous-rétinienne) ou dans le tissu rétinien. Surveillance ophtalmologique de routine de les patients est recommandé.

QT/QTc prolongement

Une étude sur l'intervalle QTc chez des volontaires sains recevant 150 mg d'eltrombopag par jour n'a pas montré d'effet clinique. effet significatif sur la repolarisation cardiaque. Un allongement de l'intervalle QTc a été rapporté en clinique.études portant sur des patients atteints de PTI et des patients thrombopéniques atteints du VHC. La signification clinique de ces

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Allongement de l'intervalle QTc événements est inconnu.

Perte de réponse à eltrombopag

Une perte de réponse ou un échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec le traitement par eltrombopag dans le délai La plage posologique recommandée devrait inciter à rechercher des facteurs causals, notamment une augmentation de la masse osseuse.moelle réticuline.

Pédiatrique population

Les avertissements et précautions ci-dessus concernant le PTI

s'appliquent également à la population pédiatrique.Ingérence

avec tests de laboratoire

Eltrombopag est très coloré et peut donc interférer avec certains tests de laboratoire. Sérumune décoloration et une interférence avec les tests de bilirubine totale et de créatinine ont été rapportées chez patients prenant ELTROMFRA. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques sont incohérents, refaire le testen utilisant une autre méthode peut aide dans la détermination la validité de le résultat.

1.5 Interaction avec autre médicaments et autre formes de interaction

Effets de eltrombopag sur autre médicament des produits

HMG CoA réductase inhibiteurs

Administration d'eltrombopag 75 mg une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg d'OATP1B1 et la rosuvastatine, substrat BCRP, chez 39 sujets adultes en bonne santé, augmentation de la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103 % (intervalle de confiance [IC] à 90 % : 82 %, 126 %) et ASC_{0-∞} 55 % (IC à 90 % : 42 %, 69 %). Les interactions sont également attendu avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, notamment l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, pravastatine et simvastatine. En cas de co-administration avec eltrombopag, une dose réduite de statines doit être considéré et prudent surveillance pour statine négatif les réactions devraient être entrepris (voir section 5.2).

OATP1B1 et BCRP substrats

Administration concomitante d'eltrombopag et d'OATP1B1 (par exemple méthotrexate) et de BCRP (par exemple topotécan et méthotrexate) substrats devrait être entrepris avec prudence (voir section 5.2).

Cytochrome P450 substrats

Dans les études utilisant des microsomes hépatiques humains, l'eltrombopag (jusqu'à 100 μM) n'a montré aucun effet *in vitro* inhibition des enzymes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et 4A9/11 du CYP450 et était un inhibiteur du CYP2C8 et du CYP2C9, mesuré en utilisant le paclitaxel et le diclofénac comme sonde substrats. L'administration d'eltrombopag 75 mg une fois par jour pendant 7 jours à 24 sujets masculins en bonne santé a pas inhiber ni induire

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

le métabolisme des substrats de sonde pour 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam) chez l'homme. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue quand eltrombopag et CYP450 les substrats sont co-administré (voir section 5.2).

VHC protéase inhibiteurs

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque l'eltrombopag est co-administré avec le télaprèvir ou bocéprèvir. Co-administration d'une dose unique d'eltrombopag 200 mg avec du télaprèvir 750 mg toutes les 8 heures ont fait pas modifier le plasma exposition au télaprèvir.

La co-administration d'une dose unique d'eltrombopag 200 mg avec du bocéprèvir 800 mg toutes les 8 heures a ne modifie pas l'ASC plasmatique du bocéprèvir ($AUC_{0-\infty}$), mais augmente la C_{max} de 20 % et diminue la C_{min} de 32%. Le la pertinence clinique de la diminution de la C_{min} n'a pas été établie, augmentation clinique et biologique surveillance pour le VHC la suppression est recommandé.

Effets de autre médicinal des produits sur eltrombopag

Ciclosporine

Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée avec la co-administration de 200 mg et 600 mg. ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP). La co-administration de 200 mg de ciclosporine a diminué la C_{max} et l'ASC $AUC_{0-\infty}$ d'eltrombopag de 25 % et 18 %, respectivement. La co-administration de

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

600 mg ciclosporine diminué le C_{max} et le $AUC_{0-\infty}$ d'eltrombopag par 39% et 24%, respectivement.

Un ajustement de la dose d'Eltrombopag est autorisé au cours du traitement en fonction de l'état du patient. numération plaquettaire (voir rubrique 4.2). La numération plaquettaire doit être surveillée au moins une fois par semaine pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est co-administré avec la ciclosporine. La dose d'Eltrombopag devra peut-être être augmentée. basé sur ces plaquette compte.

Polyvalent cations (chélation)

Eltrombopag chélate avec des cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et du zinc. Administration d'une dose unique d'eltrombopag 75 mg avec un cation polyvalent antiacide (1 524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1 425 mg de carbonate de magnésium) diminution plasmatique eltrombopag $AUC_{0-\infty}$ de 70% (IC à 90 % : 64 %, 76 %) et C_{max} de 70 % (IC à 90 % : 62 %, 76 %).

Eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après tout produit tel que antiacides, produits laitiers ou suppléments minéraux contenant des cations polyvalents pour éviter des réduction à eltrombopag absorption exigible à chélation (voir sections 4.2 et 5.2).

Lopinavir/ritonavir

Co-administration de eltrombopag avec lopinavir/ritonavir peut cause un diminution de le concentration d'eltrombopag. Une étude menée auprès de 40 volontaires sains a montré que la co-administration d'une dose unique de 100

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

mgdose de eltrombopag avec répétition dose lopinavir/ritonavir 400/100 mg deux fois par jour ont entraîné dans un réduction de l'ASC plasmatique de l'eltrombopag C_{0-4} de 17 % (IC à 90 % : 6,6 %, 26,6 %). Il convient donc d'être prudent être utilisé en cas de co-administration d'eltrombopag avec du lopinavir/ritonavir. La numération plaquettaire doivent être étroitement surveillés afin de garantir une gestion médicale appropriée de la dose de eltrombopag quand lopinavir/ritonavir la thérapie est initié ou interrompu.

CYP1A2 et CYP2C8 des inhibiteurs et inducteurs

L'eltrombopag est métabolisé par plusieurs voies, notamment le CYP1A2, le CYP2C8, l'UGT1A1 et UGT1A3 (voir rubrique 5.2). Il est peu probable que les médicaments qui inhibent ou induisent une seule enzyme affectent de manière significative les concentrations plasmatiques d'eltrombopag, alors que les médicaments qui inhibent ou induire plusieurs enzymes ont le potentiel d'augmenter (par exemple, la fluvoxamine) ou de diminuer (par exemple, la rifampicine)eltrombopag concentration.

VHC protéase inhibiteurs

Les résultats d'une étude d'interaction pharmacocinétique (PK) médicamenteuse montrent que la co-administration de médicaments répétés doses de bocéprévir 800 mg toutes les 8 heures ou de télaprévir 750 mg toutes les 8 heures avec une dose unique de eltrombopag 200 mg a fait ne pas modifier plasma eltrombopag exposition à un cliniquement mesure importante.

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

Médicinal des produits pour traitement de PTI

Médicaments utilisés dans le traitement du PTI en association avec l'eltrombopag dans les études cliniques incluent les corticostéroïdes, le danazol, et/ou l'azathioprine, intraveineuse immunoglobuline (IgIV), et immunoglobuline anti-D. La numération plaquettaire doit être surveillée lors de l'association d'eltrombopag avec d'autres médicaments pour le traitement du PTI afin d'éviter la numération plaquettaire en dehors de la recommandée gamme (voir rubrique 4.2).

Nourriture interaction

L'administration d'eltrombopag en comprimé ou en poudre pour suspension buvable à haute teneur en un repas calcique (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) réduit significativement l'eltrombopag plasmatique $ASC_{0-\infty}$ et C_{max} . En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas calcique ou un aliment pauvre en calcium [<50 mg de calcium] n'a pas modifié l'exposition plasmatique à l'eltrombopag à un événement cliniquement significatif étendue (voir section 4.2).

Administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé à teneur élevée en calories, un petit-déjeuner riche en graisses comprenant des produits laitiers a réduit l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne de l'eltrombopag plasmatique de 59 % et C_{max} de 65%.

Administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable à haute calcium, repas modérément gras et

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

modérément calorique, eltrombopag plasmatique réduit, ASC moyenne $0-\infty$ de 75 % et moyenne C_{\max} de 79%. Cette diminution de l'exposition était atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg de La poudre d'eltrombopag pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (moyenne $AUC_{0-\infty}$ a été diminué de 20 % et C_{\max} moyenne de 14 %).

Aliments faibles en calcium (<50 mg de calcium), y compris les fruits, le jambon maigre, le bœuf et les aliments non enrichis (sans ajout calcium, magnésium ou fer), les jus de fruits, le lait de soja non enrichi et les céréales non enrichies, n'ont pas impact significatif sur l'exposition plasmatique à l'eltrombopag, quelle que soit la teneur en calories et en graisses (voir articles 4.2 et 4.5).

1.6 La fertilité, grossesse et lactation

Grossesse

Il n'existe pas de données ou un nombre limité de données sur l'utilisation d'eltrombopag chez la femme enceinte. Des études en animaux avoir montré reproducteur toxicité (voir section 5.3). Le risque potentiel pour humains est inconnu.

ELTROMFRA est non recommandé pendant grossesse.

Femmes de maternité potentiel / La contraception dans mâles et les femelles

ELTROMFRA est pas recommandé dans femmes de maternité potentiel pas en

utilisant la contraception.

Allaitement maternel

On ne sait pas si l'eltrombopag/les métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les études chez les animaux ont été démontré que l'eltrombopag est probablement sécrété dans le lait (voir rubrique 5.3) ; donc un risque pour l'allaitement l'enfant ne peut être exclu. Il faut décider s'il faut interrompre l'allaitement ou poursuivre/s'abstenir du traitement par ELTROMFRA, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice de thérapie pour la femme.

La fertilité

La fertilité n'a pas été affectée chez les rats mâles ou femelles à des expositions comparables à celles observées chez les humains. Cependant un risque pour les humains ne peut pas être exclu (voir section 5.3).

1.7 Effets sur capacité conduire et utiliser Machines

Eltrombopag a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. L'état clinique de le patient et le profil des effets indésirables de l'eltrombopag, y compris les étourdissements et le manque de vigilance, doit être gardé à l'esprit lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui nécessitent jugement, moteur et les compétences cognitives.

1.8 Indésirable effets

Résumé de le sécurité profil

Immunitaire thrombocytopénie dans adulte et pédiatrique les patients

L'innocuité de ELTROMFRA a été évaluée chez des patients adultes (N = 763) à l'aide d'une étude poolée en double aveugle, études contrôlées par placebo TRA100773A et B, TRA102537 (RAISE) et TRA113765, dans lesquelles 403 patients ont été exposés à ELTROMFRA et 179 au placebo, en plus des données de l'étude complétée. étiquette ouverte études (N = 360) TRA108057 (RÉPÉTER), TRA105325 (ÉTENDRE) et TRA112940 (voir paragraphe 5.1). Les patients ont reçu le médicament à l'étude pendant une durée maximale de 8 ans (dans le cadre du programme EXTEND). Le plus important les effets indésirables graves étaient l'hépatotoxicité et les événements thrombotiques/thromboemboliques. Le plus Les effets indésirables fréquents survenus chez au moins 10 % des patients comprenaient des nausées, des diarrhées, une augmentation alanine aminotransférase et des maux de dos.

La sécurité de ELTROMFRA chez les patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints d'un PTI préalablement traité a été démontré dans deux études (N = 171) (voir rubrique 5.1). PETIT2 (TRA115450) était un projet en deux parties, à double étude aveugle et ouverte, randomisée et contrôlée par placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 et ont reçu ELTROMFRA (n = 63) ou un placebo (n = 29) pendant 13 semaines maximum au cours de la période randomisée de l'étude. PETIT (TRA108062) était une cohorte

échelonnée en trois parties, ouverte et en double aveugle, randomisée, étude contrôlée par placebo. Les patients ont été randomisés selon un rapport 2 : 1 et ont reçu ELTROMFRA (n = 44) ou un placebo. (n = 21), jusqu'à 7 semaines . Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes atteints quelques effets indésirables supplémentaires, marqués ♦ dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus courants chez les patients pédiatriques atteints de PTI âgés de 1 an et plus ($\geq 3\%$ et plus que le placebo) étaient des voies respiratoires supérieures infection, rhinopharyngite, toux, fièvre, douleurs abdominales, douleurs oropharyngées, maux de dents et rhinorrhée. Thrombocytopénie avec VHC infection dans patients adultes

ENABLE 1 (TPL103922 n = 716, 715 traités avec eltrombopag) et ENABLE 2 (TPL108390 n = 805) ont été des études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, visant à évaluer l'efficacité et sécurité de ELTROMFRA chez les patients thrombocytopéniques infectés par le VHC qui étaient par ailleurs éligibles au initier un traitement antiviral. Dans les études sur le VHC, la population de sécurité était composée de tous les patients randomisés qui ont reçu un médicament étudié en double aveugle au cours de la partie 2 de l'étude ENABLE 1 (traitement ELTROMFRA n = 450, traitement placebo n = 232) et ENABLE 2 (traitement ELTROMFRA n = 506, traitement placebo n = 252). Les patients sont analysé selon à le traitement reçu (total sécurité en double aveugle population, ELTROMFRA n = 955 et placebo n = 484). Les effets indésirables graves les plus importants Les effets identifiés étaient l'hépatotoxicité et les événements thrombotiques/thromboemboliques. L'effet indésirable le plus courant Les réactions survenues chez au moins 10 % des patients comprenaient des maux de tête, une anémie, une diminution de l'appétit, de la toux, nausées, diarrhée,

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

hyperbilirubinémie, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal
maladie, asthénie, frissons et œdème.

Grave aplasique anémie dans patients adultes

L'innocuité de ELTROMFRA dans le traitement de l'anémie aplasique sévère a été évaluée dans une étude ouverte à un seul groupe. (N=43) dans lequel 11 patients (26%) étaient traité pour >6 mois et 7 les patients (16%) étaient traité pour

>1 an (voir section 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents survenant chez au moins 10 % des patients inclus maux de tête, étourdissements, toux, douleurs oropharyngées, rhinorrhée, nausées, diarrhée, douleurs abdominales. douleur, transaminases augmenté, arthralgie, douleur dans extrémité, muscle spasmes, fatigue et fièvre.

Liste de défavorable réactions

Les effets indésirables dans les études sur le PTI chez l'adulte (N = 763), les études sur le PTI chez l'enfant (N = 171), le VHC (N = 1 520), les études SAA (N = 43) et les rapports post-commercialisation sont répertoriés ci-dessous par MedDRA. classe de systèmes d'organes et par fréquence. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables des médicaments sont classés par fréquence, les réactions les plus fréquentes arrivant en premier. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable du médicament est basé sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; pas connu (ne peut pas être estimé depuis les

données disponibles).

PTI population étudiée

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Infections et infestations	Très commun	Rhinopharyngite ♦, supérieur respiratoire tract infections ♦
	Commun	Pharyngite, grippe, orale herpès, pneumonie, sinusite, amygdalite, infection des voies respiratoires, gingivite
	Rare	Peau infection
Tumeurs bénin, malin et non précisé (y compris kystes et polypes)	Rare	Rectosigmoïde cancer
Système sanguin et lymphatique troubles	Commun	Anémie, éosinophilie, leucocytose, thrombocytopénie, hémoglobine diminué, blanc sang cellule compter diminué
	Rare	Anisocytose, hémolytique anémie, myélocytose, augmentation du nombre de neutrophiles en bande, présence de myélocytes, plaquette le nombre a augmenté, hémoglobine augmenté
Immunitaire système troubles	Rare	Hypersensibilité
Métabolisme et nutrition troubles	Commun	Hypokaliémie, diminution de l'appétit, acide urique dans le sang augmenté
	Rare	Anorexie, goutte, hypocalcémie
Psychiatrique troubles	Commun	Dormir désordre, dépression
	Rare	Apathie, humeur modifié, pleurs

Nerveux troubles du système	Commun	Paresthésie, hypoesthésie, somnolence, migraine
	Rare	Tremblements, troubles de l'équilibre, dysesthésie, hémiparésie, migraine avec aura, neuropathie périphérique, périphérique sensoriel neuropathie, parole désordre, toxique neuropathie, vasculaire mal de tête
Troubles oculaires	Commun	Sec œil, vision flou, œil douleur, visuel acuité réduit
	Rare	Opacités lenticulaires, astigmatisme, cataracte corticale, larmolement augmenté, hémorragie rétinienne, rétine épithéliopathie pigmentaire, déficience visuelle, vision acuité essais anormal, blépharite, kératoconjonctivite sicca
Oreille et labyrinthe troubles	Commun	Oreille douleur, vertige
Cardiaque troubles	Rare	Tachycardie, infarctus aigu du myocarde, cardiovasculaire désordre, cyanose, sinus tachycardie, électrocardiogramme QT prolongé
Vasculaire troubles	Commun	Profond veine thrombose, hématome, chaud affleurer
	Rare	Embolie, thrombophlébite superficiel, rinçage
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	Toux ♦
	Commun	Oropharyngé douleur ♦, rhinorrhée ♦
	Rare	Embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, nasal inconfort, oropharyngé cloquant, sinus désordre, dormir apnée syndrome
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Nausée, diarrhée

	Commun	Ulcération buccale, mal de dents [♦] , vomissements, abdominaux douleur*, hémorragie buccale, flatulence * Très commun dans pédiatrique PTI
	Rare	Sec bouche, glossodynie, abdominal tendresse, fèces décoloration, intoxication alimentaire, intestin fréquent mouvements, l'hématémèse, oral inconfort
Hépatobiliaire troubles	Très commun	Alanine aminotransférase augmenté [†]
	Commun	Aspartate aminotransférase augmenté [†] , hyperbilirubinémie, hépatique fonction anormal
	Rare	Cholestase, hépatique lésion, hépatite, induit par la drogue foie blessure
Peau et tissu sous-cutané troubles	Commun	Eruption cutanée, alopecie, l'hyperhidrose, prurit généralisé, pétéchies
	Rare	Urticairer, dermatose, froid transpirer, érythème, mélanose, trouble de la pigmentation, décoloration de la peau, peau exfoliation
Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	Très commun	Mal au dos
	Commun	Myalgie, muscle spasme, musculo-squelettique douleur, os douleur
	Rare	Musclé faiblesse
Rénal et urinaire troubles	Commun	Protéinurie, sang créatinine augmenté, thrombotique microangiopathie avec rénal échec [‡]
	Rare	Insuffisance rénale, leucocyturie, néphrite lupique, nycturie, sang urée augmenté, urine protéine/créatinine rapport augmenté
Reproducteur système et sein troubles	Commun	Ménorragie

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Troubles généraux et administration site conditions	Commun	Pyrexie*, poitrine douleur, asthénie *Très commun dans pédiatrique PTI
	Rare	Sentiment chaud, navire crevaison site hémorragie, sentiment nervosité, inflammation de la plaie, malaise, sensation de étranger corps
Enquêtes	Commun	Sang alcalin phosphatase augmenté
	Rare	Sang albumine augmenté, protéine total augmenté, sang albumine diminué, pH urine augmenté
Blessure, empoisonnement et de procédure complications	Rare	Coup de soleil

♦ Supplémentaire négatif réactions observé dans pédiatrique études (vieilli 1 à 17 années).

† Une augmentation de l'alanine aminotransférase et de l'aspartate aminotransférase peut survenir simultanément, bien que à une fréquence plus basse.

‡ Regroupé terme avec préféré termes aigu rein blessure et insuffisance rénale

VHC étude population (dans combinaison avec antiviral l'interféron et ribavirine thérapie)

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Infections et infestations	Commun	Urinaire tract infection, supérieur respiratoire tract infection, bronchite, rhinopharyngite, grippe, orale herpès
	Rare	Gastro-entérite, pharyngite
Tumeurs bénin, malin et non précisé (y compris kystes et polypes)	Commun	Hépatique néoplasme malin
Système sanguin et lymphatique troubles	Très commun	Anémie
	Commun	Lymphopénie
	Rare	Hémolytique anémie
Métabolisme et nutrition troubles	Très commun	Diminué appétit
	Commun	Hyperglycémie, anormal perte de poids

Psychiatrique troubles	Commun	Dépression, anxiété, dormir désordre
	Rare	Confusionnel Etat, agitation
Nerveux troubles du système	Très commun	Mal de tête
	Commun	Vertiges, perturbation dans attention, dysgueusie, hépatique encéphalopathie, léthargie, troubles de la mémoire,paresthésie
Troubles oculaires	Commun	Cataracte, exsudats rétiniens, sécheresse oculaire, ictère oculaire, hémorragie rétinienne
Oreille et labyrinthe troubles	Commun	vertige
Cardiaque troubles	Commun	Palpitations
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	Toux
	Commun	Dyspnée, douleur oropharyngée, dyspnée d'effort,productif toux
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Nausée, diarrhée
	Commun	Vomissements, ascite, douleurs abdominales, douleurs abdominales supérieure, dyspepsie, bouche sèche, constipation, abdominale distension, mal aux dents, stomatite, gastro-œsophagien reflux, hémorroïdes, gêne abdominale, varices œsophagien
	Rare	Oesophagien varices hémorragie, gastrite, aphteux stomatite
Hépatobiliaire troubles	Commun	Hyperbilirubinémie , jaunisse, induit par la drogue foie blessure
	Rare	Portail veine thrombose, hépatique échec
Peau et tissu sous-cutané troubles	Très commun	Prurit
	Commun	Eruption cutanée, sec peau, eczéma, éruption cutanée prurigineux, érythème, l'hyperhidrose, prurit généralisé, alopecie
	Rare	Peau lésion, peau décoloration, peau hyperpigmentation, nuit sueurs

Appareil locomoteur et conjonctif tissu désordre	Très commun	Myalgie
	Commun	Arthralgie, spasmes musculaires, dos douleur, douleur dans extrémité, musculo-squelettique douleur, douleur osseuse
Rénal et urinaire troubles	Rare	Thrombotique microangiopathie avec aigu rénal échec [†] , dysurie
Troubles généraux et administration site conditions	Très commun	Pyrexie, fatigue, pseudo-grippal maladie, asthénie, des frissons
	Commun	Irritabilité, douleur, malaise, injection site réaction, non-cardiaque douleur thoracique, œdème, œdème périphérique
	Rare	Injection site prurit, injection site éruption cutanée, poitrine inconfort
Enquêtes	Commun	Bilirubine sanguine augmentée, poids diminué, blanc le nombre de cellules sanguines a diminué, l'hémoglobine a diminué, le nombre de neutrophiles a diminué, normalisé à l'échelle internationalerapport augmenté, activé partiel thromboplastine temps prolongée, augmentation de la glycémie, albumine sanguine diminué
	Rare	Électrocardiogramme QT prolongé

[†] Regroupé terme avec préféré termes l'oligurie, rénal échec et rénal déficience

SAA population étudiée

Système organe classe	Fréquence	Négatif réaction
Système sanguin et lymphatique troubles	Commun	Neutropénie, splénique infarctus
Métabolisme et nutrition troubles	Commun	Surcharge en fer, diminution de l'appétit, hypoglycémie, augmenté appétit
Psychiatrique troubles	Commun	Anxiété, dépression
Nerveux troubles du système	Très commun	Mal de tête, vertiges
	Commun	Syncope
Troubles oculaires	Commun	Sécheresse oculaire, cataracte, ictère oculaire, vision floue, visuel déficience, vitreux flotteurs
respiratoires, thoraciques et médiastinal troubles	Très commun	Toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée
	Commun	Epistaxis
Gastro-intestinal troubles	Très commun	Diarrhée, nausée, gingival saignement, douleur abdominale
	Commun	Cloques sur la muqueuse buccale, douleur buccale, vomissements, gêne abdominale, constipation, abdominale distension, dysphagie, fèces décoloré, gonflé langue, gastro-intestinal motilité désordre, flatulence
Hépatobiliaire troubles	Très commun	Transaminases augmenté
	Commun	Sang bilirubine augmenté (hyperbilirubinémie), jaunisse
	Pas connu	Médicament induit foie blessure* * Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été signalé dans les patients avec ITP et

		le VHC
Peau et tissu sous-cutané troubles	Commun	Pétéchies, éruption cutanée, prurit, urticaire, lésion cutanée, éruption cutanéemaculaire
	Pas connu	Peau décoloration, peau hyperpigmentation
Appareil locomoteur et conjonctif troubles	Très commun	Arthralgie, douleur dans extrémité, muscle spasmes
	Commun	Dos douleur, myalgie, douleurs osseuses
Rénal et urinaire troubles	Commun	Chromaturie
Troubles généraux et administration site conditions	Très commun	Fatigue, la fièvre, des frissons
	Commun	Asthénie, œdème périphérique, malaise
Enquêtes	Commun	Sang créatine phosphokinase augmenté

Description de choisi négatif réactions

Thrombotique/thromboembolique événements (TEE)

Dans 3 études cliniques contrôlées et 2 études non contrôlées chez des patients adultes atteints du PTI recevant de l'eltrombopag (n = 446), 17 patients ont présenté un total de 19 ETO, dont (par ordre décroissant de survenue) thrombose veineuse profonde (n = 6), embolie pulmonaire (n = 6), infarctus aigu du myocarde (n=2), cérébral infarctus (n=2), embolie (n=1) (voir section 4.4).

Dans une étude contrôlée versus placebo (n = 288, population de sécurité), après 2 semaines de traitement en préparation pour les procédures invasives, 6 des 143 (4 %) patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique

recevant de l'eltrombopag ont subi 7 ETO du système veineux porte et 2 des 145 (1 %) patients du groupe placebo ont connu 3 TEE. Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté un ETO au niveau des plaquettes. compter $>200\,000/\mu\text{l}$.

Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les patients ayant présenté un ETO, à l'exception de plaquette compte $\geq 200\,000/\mu\text{l}$ (voir paragraphe 4.4).

Dans des études contrôlées chez des patients thrombocytopéniques atteints du VHC (n = 1 439), 38 patients sur 955 (4 %) traités par eltrombopag ont présenté un ETO et 6 patients sur 484 (1 %) dans le groupe placebo des TE expérimentés. La thrombose de la veine porte était l'ETO la plus fréquente dans les deux groupes de traitement (2 % en patients traités par eltrombopag versus $<1\%$ pour le placebo) (voir rubrique 4.4). Patients ayant un faible taux d'albumine les taux ($\leq 35\text{ g/l}$) ou MELD ≥ 10 présentaient un risque 2 fois plus élevé d'ET que ceux ayant des taux d'albumine plus élevés ; ceux âgés de ≥ 60 ans avaient un 2 fois un plus grand risque d'ET par rapport à des patients plus jeunes.

Hépatique décompensation (utiliser avec interféron)

Les patients chroniques infectés par le VHC et atteints de cirrhose peuvent présenter un risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent de l'alpha. thérapie par interféron. Dans 2 études cliniques contrôlées chez des patients thrombopéniques atteints du VHC, des troubles hépatiques décompensation (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, bactéries spontanées péritonite) a été rapportée plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11 %) que dans le bras placebo (6 %). Chez les patients

présentant de faibles taux d'albumine (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 au départ, il y avait un facteur 3 un risque plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable mortel par rapport à ceux dont la maladie du foie est moins avancée. Eltrompobag ne doit être administré à ces patients qu'après examen attentif des bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients avec ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés pour détecter tout signe et symptôme de décompensation hépatique (voir section 4.4).

Hépatotoxicité

Dans les études cliniques contrôlées sur le PTI chronique avec l'eltrompobag, des augmentations des taux sériques d'ALT, d'AST et bilirubine ont été observés (voir section 4.4).

Ces résultats étaient pour la plupart légers (grades 1-2), réversibles et ne s'accompagnaient pas d'effets cliniquement significatifs. Symptômes qui indiqueraient une altération de la fonction hépatique. Dans les 3 études contrôlées par placebo adultes atteints de PTI chronique, 1 patient du groupe placebo et 1 patient du groupe eltrompobag a présenté une anomalie des tests hépatiques de grade 4. Dans deux études contrôlées par placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) atteints de PTI chronique, un taux d'ALT ≥ 3 x LSN a été rapporté dans 4,7 % et 0 % des eltrompobag et placebo groupes, respectivement.

Dans 2 études cliniques contrôlées chez des patients atteints du VHC, un taux d'ALT ou d'AST ≥ 3 x LSN a été rapporté chez 34 % et 38 % des groupes

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

eltrombopag et placebo, respectivement. La plupart des patients recevant de l'eltrombopag combinaison avec peginterféron / ribavirine thérapie volonté expérience hyperbilirubinémie indirecte.

Dans l'ensemble, une bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN a été rapportée chez 76 % et 50 % des patients traités par eltrombopag et le placebo.groupe, respectivement.

Dans l'étude de phase II à un seul bras sur les SAA réfractaires en monothérapie, ALT ou AST concomitants $> 3 \times$ LSN avec une bilirubine totale (indirecte) $> 1,5 \times$ LSN ont été rapportés chez 5 % des patients. Bilirubine totale $> 1,5 \times$ LSNs'est produit chez 14% des patients.

Thrombocytopénie suivant arrêt de traitement

Dans les 3 études cliniques contrôlées sur le PTI, des diminutions transitoires du nombre de plaquettes jusqu'à des niveaux inférieurs à ont été observés après l'arrêt du traitement chez 8 % et 8 % des patients traités par eltrombopag et placebo groupe, respectivement (voir section 4.4).

Augmenté os moelle réticuline

Au cours du programme, aucun patient n'a présenté de signes d'anomalies médullaires cliniquement pertinentes ou signes cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Chez un petit nombre de patients ITP, eltrombopag traitement était abandonné exigible oser moelle réticuline (voir section 4.4).

Cytogénétique anomalies

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag avec une dose initiale de 50 mg/jour (augmentée toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouveaux des anomalies cytogénétiques ont été observées chez 17,1 % des patients adultes [7/41 (dont 4 d'entre eux présentaient des modifications dans chromosome 7)]. Le médian temps en étude à un cytogénétique anomalie était de 2,9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II sur les SAA réfractaires avec l'eltrombopag à la dose de 150 mg/jour (avec des populations ethniques ou modifications liées à l'âge comme indiqué) (ELT116826), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques était observé dans 22,6% de adulte les patients [7/31 (où 3 de eux avait changements dans chromosome 7)]. Tous 7 patients avaient une cytogénétique normale au départ. Six patients présentaient une anomalie cytogénétique au 3ème mois de eltrombopag thérapie et une patient avait cytogénétique anomalie à Mois 6.

Hématologique tumeurs malignes

Dans l'étude ouverte à un seul groupe portant sur l'ASA, trois patients (7 %) ont reçu un diagnostic de SMD après traitement par eltrombopag, dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), 1/28 (4 %) et 1/62 (2%) patient a a été diagnostiqué avec MDS ou LBC dans chaque étude.

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet un contrôle continu de la balance bénéfique/risque du médicament. Soins de santé les professionnels sont invités à déclarer tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration répertorié à l'Annexe V .

1.9 Surdosage

En cas de surdosage, la numération plaquettaire peut augmenter excessivement et entraîner complications thrombotiques/thromboemboliques. En cas de surdosage, il convient d'envisager administration orale d'une préparation contenant des cations métalliques, comme le calcium, l'aluminium ou préparations de magnésium pour chélater l'eltrombopag et ainsi limiter l'absorption. La numération plaquettaire doit être surveillée de près. Le traitement par eltrombopag doit être repris conformément à la posologie et au administration recommandations (voir section 4.2).

Au cours des études cliniques, un cas de surdosage a été rapporté, au cours duquel le patient a ingéré 5 000 mg de eltrombopag. Les effets indésirables signalés comprenaient une légère éruption cutanée, une bradycardie transitoire, des ALT et des AST. l'élévation et la fatigue. Les enzymes hépatiques mesurées entre les jours 2 et 18 après l'ingestion ont atteint un maximum 1,6 fois LSN dans AST, un 3,9 fois LSN dans ALT, et un 2,4 fois LSN dans bilirubine totale. La plaquette

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

le nombre de plaquettes était de 672 000/ μ l au jour 18 après l'ingestion et le nombre maximal de plaquettes était de 929 000/ μ l. Tous événements ont été résolus sans séquelles suite au traitement.

Étant donné que l'eltrombopag n'est pas excrété de manière significative par les reins et qu'il est fortement lié aux protéines plasmatiques, on ne s'attendrait pas à ce que l'hémodialyse soit une méthode efficace pour améliorer l'élimination des eltrombopag.

PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

1.10 Pharmacodynamique propriétés

Groupe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques

systemiques. Code ATC : B02BX 05. Mécanisme d'action

La TPO est la principale cytokine impliquée dans la régulation de la mégacaryopoïèse et de la production de plaquettes. le ligand endogène du TPO-R. Eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humaine et initie des cascades de signalisation similaires mais non identiques à celles de la TPO-R endogène thrombopoïétine (TPO), induire prolifération et différenciation depuis os moelle ancêtre cellules.

Clinique efficacité et sécurité

Immunitaire (primaire) thrombocytopénie (ITP) études

Deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo, RAISE (TRA102537) et TRA100773B et deux études ouvertes REPEAT (TRA108057) et EXTEND (TRA105325) a évalué l'innocuité et l'efficacité d'eltrombopag chez des patients adultes atteints de PTI préalablement traité. Dans l'ensemble,eltrombopag était administré à 277 PTI les patients pour à au moins 6 mois et 202 patients pour au moins 1 an. L'étude de phase II à un seul groupe TAPER (CETB115J2411) a évalué l'innocuité et l'efficacité deeltrombopag et sa capacité à induire une réponse soutenue après l'arrêt du traitement chez 105 adultesPTI les patients OMS recheté ou n'a pas réussi à répondre à traitement corticoïde de première intention.

En double aveugle contrôlé par placebo études AUGMENTER:

197 patients atteints de PTI ont été randomisés selon un rapport de 2 : 1, eltrombopag (n = 135) et placebo (n = 62), et randomisation a été stratifié en fonction du statut de splénectomie, de l'utilisation de médicaments pour le PTI au départ et à l'inclusion la numération plaquettaire. La dose d'eltrombopag a été ajustée pendant la période de traitement de 6 mois en fonction de numération plaquettaire individuelle. Tous les patients ont débuté un traitement par eltrombopag 50 mg. Du jour 29 au À la fin du traitement, 15 à 28 % des patients traités par eltrombopag étaient maintenus sous ≤ 25 mg et 29 à 53% reçu 75 mg.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

De plus, les patients pourraient arrêter progressivement les médicaments concomitants contre le PTI et recevoir des traitements de secours, comme dicté par les normes de soins locales. Plus de la moitié de tous les patients de chaque groupe de traitement avaient ≥ 3 avant PTI thérapies et 36% avaient une splénectomie antérieure.

Au départ, la numération médiane des plaquettes était de 16 000/ μ l dans les deux groupes de traitement et dans le groupe eltrombopag, le groupe ont été maintenus au-dessus de 50 000/ μ l lors de toutes les visites de traitement commençant au jour 15 ; en revanche, médiane plaquette compte dans le placebo groupe est resté <30 000/ μ l partout l'étude.

Une réponse de la numération plaquettaire comprise entre 50 000 et 400 000/ μ l en l'absence de traitement de secours a été obtenue par significativement plus les patients dans l'eltrombopag traité groupe pendant le 6 mois traitement période, $p < 0,001$. Cinquante-quatre pour cent des patients traités par eltrombopag et 13 % des patients traités par placebo atteint ce niveau de réponse après 6 semaines de traitement. Une réponse plaquettaire similaire a été maintenue tout au long de l'étude, avec 52 % et 16 % des patients répondeurs à la fin des 6 mois de traitement période.

Tableau 4 Secondaire efficacité résultats de RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Clé secondaire points de terminaison		
Nombre de cumulatif semaines avec numération plaquettaire $\geq 50\ 000$ - $400\ 000$ / μ l, Signifier (DAKOTA DU SUD)	11,3	2.4

	(9,46)	(5,95)
Patients avec ≥75 % d'évaluations dans la plage cible (50 000 à 400 000/ □ l), n (%)	51 (38)	4 (7)
valeur p^{un}	<0,001	
Patients présentant des saignements (grades OMS 1 à 4) à tout moment 6 mois, n (%)	106 (79)	56 (93)
valeur p^{un}	0,012	
Patients présentant des saignements (grades OMS 2 à 4) à tout moment 6 mois, n (%)	44 (33)	32 (53)
valeur p^{un}	0,002	
Exiger sauvetage thérapie, n (%)	24 (18)	25 (40)
valeur p^{un}	0,001	
Les patients recevoir PTI thérapie au départ (n)	63	31
Les patients OMS tenté à réduire ou cesser ligne de basethérapie, n (%) ^b	37 (59)	dix (32)
valeur p^{un}	0,016	

a La logistique régression modèle ajusté pour randomisation stratification variables

b 21 patients sur 63 (33 %) traités par eltrombopag qui prenaient un médicament contre le PTI au départ en permanence abandonné tous les PTI de base médicinal des produits.

Au départ, plus de 70 % des patients atteints de PTI dans chaque groupe de traitement ont signalé des saignements (OMS). Grades 1 à 4) et plus de 20 % ont signalé des saignements cliniquement significatifs (grades OMS 2 à 4), respectivement. La proportion de patients traités par eltrombopag présentant des saignements (grades 1 à 4) et les saignements cliniquement significatifs (grades 2 à 4) ont été réduits d'environ 50 % par rapport aux valeurs initiales. Jour 15 à la fin de traitement tout au long de les 6 mois traitement période.

TRA100773B :

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de répondeurs, définis comme des patients atteints de PTI ayant présenté un augmentation du nombre de plaquettes à $\geq 50\ 000/\ \mu\text{l}$ au jour 43 par rapport à une valeur de référence $< 30\ 000/\ \mu\text{l}$; des patients qui se sont retirés prématurément en raison d'une numération plaquettaire $\geq 200\ 000/\ \mu\text{l}$ étaient considérés comme répondeurs, ceux qui Les patients arrêtés pour toute autre raison étaient considérés comme des non-répondeurs, quelle que soit la numération plaquettaire. UN Au total, 114 patients atteints de PTI préalablement traités ont été randomisés selon un rapport eltrompobag 2:1 (n = 76) pour recevoir un placebo. (n = 38).

Tableau 5 Efficacité résultats de TRA100773B

	Eltrompobag N=74	Placebo N=38
Clé primaire points de terminaison		
Admissible pour efficacité analyse, n	73	37
Patients avec une numération plaquettaire $\geq 50\ 000/\ \mu\text{l}$ après 42 jours maximum de dosage (par rapport à un nombre initial de $<30\ 000/\ \mu\text{l}$), n(%)	43 (59)	6 (16)
valeur p^a	<0,001	
Clé secondaire points de terminaison		
Les patients avec un Jour 43 saignement évaluation, n	51	30
Saignement (OMS Notes 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
valeur p^a	0,029	

une Logistique régression modèle ajusté pour randomisation stratification

variables

Dans les études RAISE et TRA100773B, la réponse à l'eltrombopag par rapport au placebo était similaire indépendamment de PTI médicamenteux produit utilisé, splénectomie statut et ligne de base plaquette compteur ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $>15\ 000/\mu\text{l}$) à randomisation.

Dans AUGMENTER et TRA100773B études, dans le sous-groupe de PTI les patients avec ligne de base la numération plaquettaire $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ le médian plaquette les comptes ont fait ne pas atteindre le cible niveau ($>50\ 000/\mu\text{l}$), bien que dans les deux études, 43 % de ces patients traités par eltrombopag ont répondu après 6 semaines de traitement. En outre, dans l'AUGMENTER étude, 42% de les patients avec ligne de base la numération plaquettaire $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$ traité avec eltrombopag a répondu à la fin de la période de traitement de 6 mois. Quarante-deux à 60 % des Les patients traités par eltrombopag dans l'étude RAISE recevaient 75 mg du jour 29 à la fin de traitement.

Étiquette ouverte non contrôlé études
RÉPÉTER (TRA108057) :

Cette étude ouverte à doses répétées (3 cycles de 6 semaines de traitement, suivis de 4 semaines d'arrêt) ont montré que l'utilisation épisodique avec plusieurs cures d'eltrombopag n'a démontré aucune perte de réponse.

ÉTENDRE (TRA105325) :

Eltrombopag a été administré à 302 patients atteints de PTI dans cette étude d'extension ouverte, 218 patients complété 1 an, 180 complété 2 ans, 107

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

complété 3 ans, 75 complété 4 ans, 34 complété 5 ans et 18 ans complétés 6 ans. La numération plaquettaire médiane de base était de 19 000/ μ l avant eltrombopag administration. Plaquette médiane compte à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 années en étude étaient

85 000/ μ l , 85 000/ μ l , 105 000/ μ l , 64 000/ μ l , 75 000/ μ l , 119 000 / μ l et 76 000/ μ l , respectivement.

CÔNE (CETB115J2411) :

Il s'agissait d'une étude de phase II à un seul groupe incluant des patients atteints de PTI traités par eltrombopag après un traitement de première intention. échec des corticostéroïdes quel que soit le temps écoulé depuis le diagnostic. Au total, 105 patients ont été inscrits sur le étude et commencé un traitement par eltrombopag sur 50 mg une fois tous les jours (25 mg une fois tous les jours pour les patients de Est- /ascendance asiatique du sud-est). La dose d'eltrombopag a été ajustée pendant la période de traitement en fonction sur individuel nombre de plaquettes avec le but à parvenir à un plaquette compter $\geq 100\ 000/ \mu$ l .

Sur les 105 patients inclus dans l'étude et ayant reçu au moins une dose d'eltrombopag, 69 les patients (65,7%) complété traitement et 36 les patients (34,3%) abandonné traitement tôt.

Analyse de soutenu réponse désactivé traitement

Le primaire point final était le proportion de les patients avec soutenu réponse désactivé traitement jusqu'à Mois 12. Patients ayant atteint une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/ \mu$ l et maintenu une numération plaquettaire autour 100 000/ μ l pendant 2 mois (pas de numération inférieure à 70 000/ μ l) étaient éligibles à une réduction progressive de l'eltrombopag et arrêt du traitement. Pour être considéré comme ayant obtenu une réponse durable au traitement,

un le patient devait maintenir une numération plaquettaire $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$, en l'absence d'événements hémorragiques ou de l'utilisation de thérapie de secours, à la fois pendant la période de diminution du traitement et après l'arrêt du traitement jusqu'au mois 12.

La durée de la diminution progressive a été individualisée en fonction de la dose initiale et de la réponse du patient. Le calendrier dégressif recommandait des réductions de dose de 25 mg toutes les 2 semaines si le taux de plaquettes les décomptes étaient stables. Après avoir réduit la dose quotidienne à 25 mg pendant 2 semaines, la dose de 25 mg a ensuite été seulement administré sur alterner jours pour 2 semaines jusqu'à traitement arrêt. Le dégressif était administré par petites doses de 12,5 mg toutes les deux semaines pour les patients d'Asie de l'Est/du Sud-Est ascendance. En cas de rechute (définie comme une numération plaquettaire $< 30\ 000/\mu\text{l}$), les patients se voyaient proposer un nouveau traitement. cours de eltrombopag à la dose initiale appropriée.

Quatre-vingt-neuf patients (84,8 %) ont obtenu une réponse complète (numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$) (étape 1, Tableau 6) et 65 patients (61,9 %) ont maintenu la réponse complète pendant au moins 2 mois sans nombre de plaquettes inférieur à $70\ 000/\mu\text{l}$ (étape 2, tableau 6). Quarante-quatre patients (41,9 %) ont pu bénéficier d'une réduction progressive arrêter eltrombopag jusqu'à l'arrêt du traitement tout en maintenant une numération plaquettaire $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ dans le absence des événements hémorragiques ou l'utilisation de sauvetage thérapie (Étape 3, tableau 6).

L'étude a atteint l'objectif principal en démontrant que l'eltrombopag était

capable d'induire une réponse au traitement, en l'absence d'événements hémorragiques ou de recours à un traitement de secours, au mois 12 en 32 de les 105 inscrits les patients (30,5%; $p < 0,0001$; 95% CI : 21.9, 40.2) (Étape 4, Tableau 6). Par mois 24,

20 des 105 patients inscrits (19,0 % ; IC à 95 % : 12,0, 27,9) ont maintenu une réponse soutenue traitement en le absence de saignement des événements ou le utiliser de sauvetage thérapie (Étape 5, tableau 6).

Le médian durée de soutenu réponse après arrêt du traitement à Mois 12 était 33,3 semaines (min-max : 4-51) et durée médiane de réponse soutenue après le traitement arrêt au mois 24 était de 88,6 semaines (min max: 57-107).

Après la diminution progressive et l'arrêt du traitement par eltrombopag, 12 patients ont présenté une perte de réponse, 8 de eux redémarré eltrombopag et 7 avait une reprise réponse.

Au cours du suivi de 2 ans, 6 patients sur 105 (5,7 %) ont présenté des événements thromboemboliques, dont lequel 3 les patients (2,9%) expérimenté profond veine thrombose, 1 patient (1,0%) expérimenté superficiel thrombose veineuse, 1 patient (1,0 %) a présenté une thrombose du sinus caverneux, 1 patient (1,0 %) ont eu un accident vasculaire cérébral et 1 patient (1,0 %) a eu une embolie pulmonaire. De la 6 les patients, 4 les patients expérimenté thromboembolique événements qui ont été signalés à ou plus grand que

Les patients de grade 3 et 4 ont présenté un événement thromboembolique signalé comme grave. Pas mortelles cas étaient signalé.

Vingt patients sur 105 (19,0 %) ont présenté des hémorragies légères à sévères pendant le traitement. avant le début du tapering. Cinq patients sur 65 (7,7 %) qui ont commencé à diminuer progressivement ont présenté des symptômes légers à événements hémorragiques modérés pendant la diminution progressive. Aucun événement hémorragique grave n'est survenu pendant la diminution progressive. Deux patients sur 44 (4,5 %) ayant arrêté progressivement et arrêté le traitement par eltrombopag ont présenté événements hémorragiques légers à modérés après l'arrêt du traitement jusqu'au mois 12. Aucun événement hémorragique grave un événement hémorragique est survenu pendant cette période. Aucun des patients ayant arrêté eltrombopag et est entré dans le suivi de la deuxième année et a connu un événement hémorragique au cours de la deuxième année. Deux Des hémorragies intracrâniennes mortelles ont été rapportées au cours du suivi de 2 ans. Les deux événements se sont produits sur le traitement, et non dans le contexte d'une réduction progressive. Les événements n'ont pas été considérés comme liés à l'étude traitement.

L'analyse globale de la sécurité est cohérente avec les données précédemment rapportées et l'évaluation risques-avantages. est resté inchangé pour le utilisation d'eltrombopag dans patients atteints de PTI.

Tableau 6 Proportion de patients présentant une réponse durable au traitement au mois 12 et au Mois 24 (complet ensemble d'analyse) en CONIQUE

	Tous les patients N=105		Hypothèse essai	
	n (%)	95% CI	valeur p	Rejeter H0
Étape 1 : Patients ayant atteint au moins une numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ une fois	89 (84,8)	(76,4, 91,0)		
Étape 2 : Les patients qui a maintenu la stabilité plaquette compter pour 2 mois après avoir atteint $100\ 000/\mu\text{l}$ (Non compte $<70\ 000/\mu\text{l}$)	65 (61,9)	(51,9, 71,2)		
Étape 3 : Les patients OMS ont pu être conique hors eltrombopag jusqu'à traitement arrêté, maintenir plaquette compter $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ dans le absence de saignement événements ou utiliser de toute thérapie de secours	44 (41,9)	(32,3, 51,9)		
Étape 4: Les patients avec réponse soutenue éteinte traitement jusqu'à Mois 12, avec une numération plaquettaire maintenue $\geq 30\ 000/\mu\text{l}$ absence de événements hémorragiques ou utiliser de toute sauvetage thérapie	32 (30,5)	(21,9, 40,2)	$<0,000$ 1*	Oui
Étape 5 : Patients présentant une réponse durable au traitement Mois 12 à Mois 24,	20 (19,0)	(12,0, 27,9)		

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

maintenir plaquette compter ≥30 000/μl en l'absence d'événements hémorragiques ou d'utilisation de toute thérapie de secours				
---	--	--	--	--

N : Le total nombre de patients dans le traitement groupe. Ce est le dénominateur pour pourcentage (%) calcul. n: Nombre de patients dans le correspondant catégorie.

L'IC à 95 % pour la distribution de fréquence a été calculé à l'aide de la méthode exacte de Clopper-Pearson. Le test Clopper-Pearson a été utilisé pour essai si le proportion des répondants était >15%. CI et Les valeurs p sont signalé.

* Indique statistique importance (unilatéral) à le 0,05 niveau.

Résultats de réponse sur analyse du traitement par temps depuis PTI diagnostic

Une analyse ad hoc a été menée sur n = 105 patients en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic du PTI afin d'évaluer la réponse à l'eltrombopag dans quatre catégories différentes de PTI en fonction du temps écoulé depuis le diagnostic (nouvellement diagnostiqué PTI <3 mois, PTI persistant 3 à <6 mois, persistant PTI 6 à ≤12 mois, et PTI chronique >12 mois). 49% des malades (n = 51) j'ai eu un PTI diagnostic de <3 mois, 20% (n=21) de 3 à <6 mois, 17 % (n=18) de 6 à ≤12 mois et 14% (n=15) de >12 mois.

Jusqu'à la date limite (22 octobre 2021), les patients ont été exposés à l'eltrombopag pendant une durée médiane (T1-T3). durée de 6.2 mois (2,3-12,0 mois). Le médian (T1-T3) numération plaquettaire au départ était 16 000 / μl (7 800-28 000/ μl).

Réponse à la numération plaquettaire, définie comme une numération plaquettaire ≥50 000/ μl au moins une fois à la semaine 9 sans secours thérapeutique, était atteint dans 84% (95 % IC : 71 % à 93%) de nouvellement PTI diagnostiqué les patients, 91% (95 % CI : 70% à 99%) et 94% (IC à 95 % : 73 % à 100%) de PTI persistant les patients

(c'est à dire avec PTI diagnostic 3 à <6 mois et 6 à ≤12 mois, respectivement) et dans 87 % (IC à 95 % : 60 % à 98 %) des PTI chroniques les patients.

Le taux de réponse complète, défini comme une numération plaquettaire ≥100 000/ \square l au moins une fois à la semaine 9 sans sauvetage thérapie, était 75% (95 % CI : 60% à 86%) dans nouvellement diagnostiqué PTI les patients, 76% (95 % IC : 53 % à 92%) et 72% (95 % CI : 47% à 90%) dans le PTI persistant les patients (ITP diagnostic 3 à <6 mois et 6 à ≤12 mois, respectivement), et 87% (IC à 95 % : 60 % à 98%) dans PTI chronique les patients.

Le taux de réponse durable, défini comme une numération plaquettaire ≥50 000/ \square l pendant au moins 6 périodes consécutives sur 8. évaluations sans sauvetage thérapie pendant le d'abord 6 mois sur étude, était 71% (95 % CI : 56% à 83%) chez les patients PTI nouvellement diagnostiqués, 81 % (IC à 95 % : 58 % à 95 %) et 72 % (IC à 95 % : 47 % à 90,3 %) persistant PTI les patients (ITP diagnostic 3 à <6 mois et 6 à ≤12 mois, respectivement), et 80% (95 % IC : 52 % à 96%) en chronique PTI les patients.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Lorsqu'elle est évaluée avec l'échelle de saignement de l'OMS, la proportion de PTI nouvellement diagnostiqués et persistants le taux de patients sans saignement à la semaine 4 variait entre 88 % et 95 %, contre 37 % à 57 % au départ. Pour PTI chronique les patients il était de 93 % par rapport à 73% à ligne de base.

La sécurité d'eltrombopag était cohérente dans toutes les catégories d'ITP et conforme à sa sécurité connue.profil.

Aucune étude clinique comparant l'eltrombopag à d'autres options thérapeutiques (par exemple, la splénectomie) n'a été menée.menée. Le long terme sécurité de eltrombopag devrait être considéré avant commencer thérapie.

Pédiatrique population (vieilli 1 à 17 années)

Le sécurité et efficacité de eltrombopag dans pédiatrique les patients avoir a été enquêté deux études.

TRA115450 (PETIT2) :

Le critère d'évaluation principal était une réponse soutenue, définie comme la proportion de patients recevant eltrombopag, par rapport au placebo, atteignant un nombre de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins 6 semaines sur 8 (en l'absence de traitement de secours), entre les semaines 5 et 12 pendant la période randomisée en double aveugle. Les patients ont reçu un diagnostic de PTI chronique depuis au moins 1 an et étaient réfractaires ou ont rechuté au moins un traitement antérieur contre le PTI ou incapable de poursuivre d'autres traitements contre le PTI pour une raison médicale et avait des plaquettes compter $<30\ 000/\mu\text{l}$. Quarante-vingt-douze patients ont été randomisés selon trois strates de cohorte d'âge (2:1) pour eltrombopag (n =

63) ou placebo (n = 29). La dose d'eltrombopag pourrait être ajustée en fonction plaquette individuelle compte.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag (40 %) par rapport au placebo les patients (3 %) ont atteint le critère d'évaluation principal (Odds Ratio : 18,0 [IC à 95 % : 2,3 ; 140,9] p < 0,001), ce qui était similaire partout le trois cohortes d'âge (Tableau 7).

Tableau 7 Taux de réponse plaquettaire soutenue par cohorte d'âge chez les patients pédiatriques atteints de PTI

	Eltrombo pagn/N (%) [95 % CI]	Place bo n/N (%) [95 % CI]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	23/09 (39%) [20%, 61%]	1/10 (dix%) [0%, 45%]
Cohorte 2 (6 à 11 années)	26/11 (42%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [N/ A]
Cohorte 3 (1 à 5 années)	5/14 (36%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [N/ A]

Statistiquement, moins de patients atteints d'eltrombopag ont nécessité un traitement de secours au cours de la période randomisée. par rapport à placebo les patients (19% [12/63] contre 24 % [7/29], p=0,032).

Au départ, 71 % des patients du groupe eltrombopag et 69 % du groupe

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

placebo ont signalé un saignement (OMS, grades 1 à 4). À la semaine 12, la proportion de patients atteints d'eltrompobag signalant un les saignements ont diminué de moitié par rapport à la valeur initiale (36 %). En comparaison, à la semaine 12, 55 % des patients sous placebo signalé tout saignement.

Les patients étaient autorisés à réduire ou à interrompre le traitement initial du PTI uniquement pendant la phase ouverte de l'étude et 53 % (8/15) des patients ont pu réduire (n = 1) ou interrompre (n = 7) le PTI initial thérapie, principalement des corticoïdes, sans avoir besoin thérapie de sauvetage.

TRA108062 (PETIT):

Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients atteignant au moins une fois une numération plaquettaire $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ entre semaines 1 et 6 de la randomisée période. Les patients étaient diagnostiqués avec PTI pour à moins

6 mois et étaient réfractaire ou rechuté à au moins un avant PTI thérapie avec un la numération plaquettaire

$<30\,000/\mu\text{l}$ (n=67). Au cours de la période randomisée de l'étude, les patients ont été randomisés selon trois groupes d'âges strates de cohorte (2 : 1) à l'eltrompobag (n = 45) ou au placebo (n = 22). La dose d'eltrompobag pourrait être ajusté basé sur individuel plaquette compte.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrompobag (62 %) par rapport au placebo patients (32%) rencontré le primaire point final (Chances Rapport : 4,3 [95 % CI : 1,4, 13,3] p=0,011).

Une réponse soutenue a été observée chez 50 % des premiers répondeurs pendant 20 semaines sur 24 dans le PETIT 2 études et 15

dehors du 24 semaines dans l'étude PETIT.

Chronique hépatite C associé thrombocytopénie études

L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag pour le traitement de la thrombocytopénie chez les patients atteints du VHC ont été évalués dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées par placebo. ACTIVER 1 utilisé le peginterféron alfa-2a plus la ribavirine pour le traitement antiviral et ENABLE 2 a utilisé peginterféron alfa-2b plus ribavirine. Les patients n'ont pas reçu d'agents antiviraux à action directe. À la fois études, les patients ayant une numération plaquettaire <75 000/ μ l ont été recrutés et stratifiés selon la numération plaquettaire (<50 000/ μ l et \geq 50 000/ μ l à <75 000/ μ l), dépistage VHC ARN (<800 000 UI/ml et \geq 800 000 UI/ml), et le VHC génotype (génotype 2/3, et génotype 1/4/6).

Les caractéristiques initiales de la maladie étaient similaires dans les deux études et concordaient avec les population de patients cirrhotiques infectés par le VHC. La majorité des patients étaient du génotype 1 du VHC (64 %) et avaient pont entre fibrose et cirrhose. Trente et un pour cent des patients avaient déjà reçu un traitement anti-VHC, principalement l'interféron pégylé plus la ribavirine. La numération plaquettaire médiane de base était de 59 500/ μ l dans les deux cas. groupes de traitement : 0,8%, 28% et 72% de le les patients recruté avait une numération plaquettaire <20 000/ μ l, <50 000/ μ l et \geq 50 000/ μ l respectivement.

Les études comprenaient deux phases : une phase de traitement pré-antiviral et une phase de traitement antiviral. Au cours de la phase de traitement pré-antiviral, les patients ont reçu de l'eltrombopag en ouvert pour augmenter le

taux de plaquettes. comptez jusqu'à $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 1 et $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 2. Le temps médian pour atteindre le cible plaquette compter $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ACTIVER 1) ou $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ACTIVER 2) il avait 2 ans semaines.

Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des deux études était la réponse virologique soutenue (RVS), définie comme la pourcentage de patients sans ARN-VHC détectable 24 semaines après la fin du programme période de traitement.

Dans les deux études sur le VHC, une proportion significativement plus élevée de patients traités par eltrombopag (n = 201, 21 %) ont obtenu une RVS par rapport à ceux traités avec le placebo (n = 65, 13 %) (voir Tableau 8). L'amélioration de la proportion de patients ayant atteint une RVS était constante dans tous les sous-groupes les strates de randomisation (numération plaquettaire de base (<50 000 vs >50 000), charge virale (<800 000 UI/ml contre. $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) et génotype (2/3 contre 1/4/6)).

Tableau 8 Virologique réponse dans Patients infectés par le VHC dans ACTIVER 1 et ACTIVER 2

	Regroupé données		ACTIVER 1 ^{une}		ACTIVER 2 ^b	
Les patients obtiennent numération plaquettaire cible et initier antiviral thérapie ^c	1 439/1 520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Nombre total de les patients entrer traitement antiviral phase	n = 956	n = 485	n=450	n = 232	n = 506	n = 253
	% les patients atteindre virologique réponse					
Dans l'ensemble RVS ^d	21	13	23	14	19	13
<i>VHC Génotype d'ARN</i>						
Génotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Génotype 1/4/ ^{be}	15	8	18	dix	13	7
<i>Albumine les niveaux ^f</i>						
≤35g/litre	11	8				
>35g/litre	25	16				
<i>FUSION score ^f</i>						
≥10	18	dix				
<10	23	17				

a Eltrombopag donné dans combinaison avec peginterféron alfa-2a (180 µg une fois hebdomadaire pour 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour le génotype 2/3) plus ribavirine (800 à 1 200 mg par jour dans 2 doses divisées

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

- oralement)
- b Eltrombopag donné en combinaison avec peginterféron alpha-2b (1,5 µg/kg une fois hebdomadaire pour 48 semaines pour le génotype 1/4/6 ; 24 semaines pour le génotype 2/3) plus ribavirine (800 à 1 400 mg per os dans 2 doses divisées)
 - c La numération plaquettaire cible était de $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 1 et de $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 2. Pour ENABLE 1 682 patients ont été randomisés pour la phase de traitement antiviral ; cependant 2 patients alors a retiré son consentement avant recevoir antiviral thérapie.
 - d valeur $p < 0,05$ pour eltrombopag contre placebo
 - e 64 % des patients participant aux études ENABLE 1 et ENABLE 2 étaient de génotype 1f Post-hoc analyses

D'autres résultats secondaires des études étaient les suivants : significativement moins de patients traités avec eltrombopag a arrêté prématurément le traitement antiviral par rapport au placebo (45 % contre 60 %, $p = < 0,0001$). Une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'ont eu besoin d'aucune dose d'antiviral. réduction par rapport au placebo (45 % contre 27 %). Le traitement par Eltrombopag a retardé et réduit nombre de réductions de dose de peginterféron.

Grave aplasique anémie

Eltrombopag a été étudié dans le cadre d'une étude ouverte, monocentrique et à un seul bras chez 43 patients atteints de anémie aplasique avec thrombocytopénie réfractaire suite à au moins un traitement immunosuppresseur antérieur thérapie (IST) et qui avait une plaquette compter $\leq 30\ 000/\mu\text{l}$.

La majorité des patients, 33 (77 %), étaient considérés comme souffrant d'une « maladie primaire réfractaire », définie comme n'ayant aucune réponse adéquate préalable à l'IST dans aucune lignée. Les 10 patients restants n'avaient pas suffisamment répondu plaquettaire aux thérapies antérieures. Tous les 10 avaient reçu au moins 2 schémas thérapeutiques IST antérieurs et 50 % avaient reçu au moins 3 schémas thérapeutiques IST antérieurs. Patients avec un diagnostic d'anémie de Fanconi, sans infection répondant à un traitement approprié, taille du clone HPN dans les neutrophiles ≥ 50 %, lorsqu'ils sont exclus de participation.

Au départ, la numération médiane des plaquettes était de 20 000/ μ l, l'hémoglobine était de 8,4 g/dl, l'ANC était de $0,58 \times 10^9$ /l. et le nombre absolu de réticulocytes était de $24,3 \times 10^9$ /l. Quarante-six pour cent des patients ont reçu une transfusion de globules rouges dépendants, et 91 % étaient dépendants des transfusions de plaquettes. La majorité des patients (84 %) avaient reçu à moins de 2 avant immunosuppresseur thérapies. Trois des patients avaient des anomalies cytogénétiques à la base.

Le critère d'évaluation principal était la réponse hématologique évaluée après 12 semaines de traitement par eltrombopag. La réponse hématologique a été définie comme répondant à un ou plusieurs des critères suivants : 1) plaquettes le nombre de plaquettes augmente jusqu'à 20 000/ μ l au-dessus de la ligne de base ou un nombre de plaquettes stable avec indépendance transfusionnelle pour un minimum de 8 semaines ; 2) augmentation de l'hémoglobine de $> 1,5$ g/dl, ou réduction de ≥ 4 unités de sang rouge cellule (RBC) transfusion pour 8 semaines consécutives; 3) absolu neutrophile compter (ANC) augmentation de 100% ou un ANC augmenter $> 0,5 \times 10^9$ /l.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Le taux de réponse hématologique était de 40 % (17/43 patients ; IC 95 % 25, 56), la majorité était réponses unilignées (13/17, 76 %) alors qu'il y avait 3 réponses bilignées et 1 réponse trilignée à la semaine 12. Eltrompobag a été arrêté après 16 semaines en l'absence de réponse hématologique ou de transfusion. L'indépendance a été respectée. Les patients ayant répondu ont poursuivi le traitement dans une phase de prolongation de l'étude. Au total, 14 patients sont entrés dans la phase d'extension de l'essai. Neuf de ces patients ont obtenu une réponse multi-lignées, 4 des 9 restent sous traitement et 5 ont progressivement arrêté le traitement par eltrompobag et ont maintenu la réponse (suivi médian : 20,6 mois, plage : 5,7 à 22,5 mois). Les restants 5 patients ont arrêté le traitement, trois dus à rechuter à la 3^e visite de prolongation.

Pendant le traitement par eltrompobag, 59 % (23/39) sont devenus indépendants des transfusions de plaquettes (28 jours sans transfusion de plaquettes) et 27 % (10/37) sont devenus indépendants de la transfusion de globules rouges (56 jours sans transfusion de plaquettes). La plus longue période sans transfusion de plaquettes pour les non-répondeurs était de 27 jours (médian). La période sans transfusion de plaquettes la plus longue pour les répondeurs était de 287 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion de globules rouges pour les non-répondeurs était de 29 jours (médiane). Les globules rouges les plus longs sans transfusion la période pour les intervenants était de 266 jours (médiane).

Plus de 50 % des répondeurs qui étaient dépendants des transfusions au départ ont présenté une réduction > 80 % des besoins en plaquettes et RBC par rapport à la ligne de base.

Préliminaire résultats de favorable étude (Étude ELT116826), un en cours non randomisé,

Une étude ouverte de phase II, à un seul groupe, menée chez des patients atteints d'AAS réfractaire, a montré des résultats cohérents. Les données sont limité à 21 des 60 patients prévus avec des réponses hématologiques rapportées par 52 % des patients à 6 mois. Les réponses multilignées étaient rapporté par 45% des patients.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Pharmacocinétique

Les données plasmatiques sur la concentration et le temps d'eltrombopag recueillies chez 88 patients atteints de PTI dans le cadre d'études TRA100773A et TRA100773B ont été combinés avec les données de 111 sujets adultes en bonne santé dans une étude analyse pharmacocinétique de la population. ASC de l'eltrombopag plasmatique $(0-\infty)$ et C_{max} les estimations pour les patients ITP sont présenté (Tableau 9).

Tableau 9 Moyenne géométrique (intervalles de confiance à 95 %) de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre pharmacocinétique paramètres chez les adultes avec ITP

Dose d'Eltrombopag, une fois par jour	N	ASC $(0-\infty)$ $\mu\text{g/h}$ /ml	C_{max} $\mu\text{g/ml}$
30 mg	28	47 (39, 58)	3,78 (3.18, 4.49)
50	34	108 (88,	8.01 (6,73,

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

mg		134)	9,53)
75 mg	26	168 (143, 198)	12.7 (11,0, 14,5)

a ASC (0-∞) et C_{max} basé sur population PK post-hoc estimations.

Données sur la concentration plasmatique d'eltrombopag en fonction du temps recueillies chez 590 patients atteints du VHC inscrits en phase III les études TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec des données provenant de patients atteints du VHC inscrits dans l'étude de phase II TPL102357 et des sujets adultes en bonne santé dans une population PK analyse. Eltrombopag plasmatique C_{max} et AUC (0-∞) estimations pour les patients atteints du VHC inscrits dans le phase III études sont présenté pour chaque dose étudiée dans Tableau dix.

Tableau 10 Moyenne géométrique (IC à 95 %) pharmacocinétique de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre paramètres chez les patients avec chronique VHC

Dose d'eltrombopag (une fois tous les jours)	N	ASC (0-∞) (ng·h/ml)	C_{max} (ng/ml)
25 mg	330	118 (109, 128)	6h40 (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)	19h19 (16.81, 21.91)

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

Données présentées comme géométrique significatives (95 % CI).

AUC_(0-∞) et C_{max} basés sur population PK post-hoc estimations à la dose la plus élevée dans les données pour chaque patient.

Absorption et biodisponibilité

Eltrombopag est absorbé avec une concentration maximale survenant 2 à 6 heures après l'administration orale. L'administration d'eltrombopag en concomitance avec des antiacides et d'autres produits contenant des polyvalents cations tels que les produits laitiers et les suppléments minéraux réduit considérablement l'exposition à l'eltrombopag (voir rubrique 4.2). Dans une étude de biodisponibilité relative chez l'adulte, la poudre d'eltrombopag pour administration orale suspension délivrée avec une ASC plasmatique 22 % plus élevée (0-∞) que la formulation de comprimés pelliculés. La biodisponibilité orale absolue de l'eltrombopag après administration à l'homme n'a pas été établie. Sur la base de l'excrétion urinaire et des métabolites éliminés dans les selles, l'absorption orale des substances liées au médicament après l'administration d'une dose unique de 75 mg de solution d'eltrombopag a été estimée à au moins 52 %.

Distribution

Eltrombopag est fortement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 99,9 %), principalement à l'albumine. Eltrombopag est un substrat pour BCRP, mais n'est pas un substrat pour P-glycoprotéine ou OATP1B1.

Biotransformation

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

L'eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec le glucuronique, acide, glutathion ou cystéine. Dans une étude sur les radiomarquages humains, l'eltrombopag représentait environ 64 % de l'ASC du radiocarbonate plasmatique $0-10$. Des métabolites mineurs dus à la glucuronidation et à l'oxydation ont été également détectés. Des études *in vitro* suggèrent que le CYP1A2 et le CYP2C8 sont responsables de la réaction oxydative, métabolisme de l'eltrombopag. Les uridine diphosphoglucuronyl transférase UGT1A1 et UGT1A3 sont responsables de la glucuronidation, et les bactéries du tractus gastro-intestinal inférieur peuvent en être responsables. le clivage sentier.

Élimination

L'eltrombopag absorbé est largement métabolisé. La voie prédominante d'excrétion de l'eltrombopag est via les selles (59 %), 31 % de la dose étant retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. Composé parent inchangé (eltrombopag) n'est pas détecté dans l'urine. L'eltrombopag inchangé excrété dans les selles représente environ 20% de la dose. Le plasma élimination demi-vie de eltrombopag est environ 21-32 heures.

Pharmacocinétique

interaction

D'après une étude humaine réalisée avec de l'eltrombopag radiomarqué, la glucuronidation joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'eltrombopag. Des études sur les microsomes hépatiques humains ont identifié l'UGT1A1 et

Eltrombopag olamine 25 mg & Eltrombopag olamine 50 mg

l'UGT1A3 comme enzymes responsables de la glucuronidation de l'eltrombopag. Eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre de "Enzymes UGT *in vitro*". Les interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuronidation ne sont pas attendu en raison de la contribution limitée des enzymes UGT individuelles dans la glucuronidation des eltrombopag.

Environ 21 % d'une dose d'eltrombopag pourrait subir un métabolisme oxydatif. Foie humain des études sur les microsomes ont identifié le CYP1A2 et le CYP2C8 comme les enzymes responsables de l'eltrombopag oxydation. Eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes CYP sur la base de données *in vitro* et *in vivo* (voir paragraphe 4.5).

in vitro démontrent que l'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP et eltrombopag augmentation de l'exposition à l'OATP1B1 et à la BCRP substrat rosuvastatine dans une étude clinique d'interactions médicamenteuses (voir rubrique 4.5). Dans les études cliniques avec eltrombopag, une dose réduction de les statines de 50 % étaient recommandé.

Eltrombopag chélate avec des cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et du zinc (voir rubriques 4.2 et 4.5).

in vitro ont démontré que l'eltrombopag n'est pas un substrat pour le transporteur d'anions organiques. polypeptide, OATP1B1, mais est un inhibiteur de ce transporteur (IC₅₀ valeur de 2,7 µM [1,2 µg/ml]). Dans des études *in vitro* ont également démontré que l'eltrombopag est un substrat de la

protéine de résistance au cancer du sein (BCRP) et inhibiteur (CI_{50} valeur de 2.7 μM [1,2 $\mu\text{g/ml}$]).

Spécial patient populations

Rénal déficience

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag à un adulte. patients présentant une insuffisance rénale. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'ASC_{0-∞} de l'eltrombopag était de 32 à 36 % plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée, et de 60 % plus faible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère que chez les volontaires sains. Il y avait une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des expositions entre les patients atteints d'insuffisance rénale et volontaires sains. Concentrations d'eltrombopag (actif) non lié pour ce composé hautement lié aux protéines médicament n'ont pas été mesurés. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent utiliser eltrombopag avec prudence et une surveillance étroite, par exemple en testant la créatinine sérique et/ou en analysant les urines (voir paragraphe 4.2). L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag n'ont pas été établies chez les patients présentant à la fois modéré à rénal sévère déficience et hépatique déficience.

Hépatique déficience

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag à un adulte. patients présentant une insuffisance hépatique. Après l'administration d'une dose unique de 50 mg, l'ASC_{0-∞} de eltrombopag

était 41 % plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère et 80 % à 93 % plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère par rapport à des volontaires sains. Il y avait variabilité importante et chevauchement significatif des expositions entre les patients atteints d'insuffisance hépatique et des volontaires en bonne santé. Concentrations d'eltrompobag (actif) non lié pour ce composé hautement lié aux protéines médicament étaient pas mesuré.

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'eltrompobag après une répétition L'administration a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 28 adultes en bonne santé et 714 patients présentant une insuffisance hépatique (673 patients atteints du VHC et 41 patients atteints d'insuffisance hépatique chronique) maladie d'une autre étiologie). Sur les 714 patients, 642 présentaient une insuffisance hépatique légère, 67 insuffisance hépatique modérée et 2 avec insuffisance hépatique sévère. Par rapport aux volontaires sains, les patients présentant une insuffisance hépatique légère présentaient une augmentation d'environ 111 % (IC à 95 % : 45 % à 283 %) ASC de l'eltrompobag plasmatique (0-∞) valeurs et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée avaient environ 183 % (95 % CI : 90% à 459%) plus haut plasma ASC de l'eltrompobag (0-∞) valeurs.

Donc, eltrompobag devrait pas être utilisé dans PTI les patients avec hépatique déficience (Enfant-Pugh score ≥ 5) sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque identifié de thrombose veineuse porte (voir sections 4.2 et 4.4). Chez les patients atteints du VHC, débiter l'eltrompobag à la dose de 25 mg une fois par jour (voir section 4.2).

Course

L'influence de l'origine ethnique est-asiatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 111 adultes en bonne santé (31 Asiatiques de l'Est) et 88 patients atteints de PTI (18 Asiatiques de l'Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, le PTI d'Asie de l'Est les patients avait environ 49 % plus élevé plasma ASC de l'eltrombopag (0-□) valeurs par rapport à non- Est-asiatique des patients qui étaient majoritairement caucasien (voir section 4.2).

L'influence de l'origine ethnique asiatique de l'Est et du Sud-Est sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag était évalué à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population chez 635 patients atteints du VHC (145 Asiatiques de l'Est et 69 Asiatiques du Sud-Est). Basé sur estimations de le pharmacocinétique de population analyse, Est-
/Les patients d'Asie du Sud-Est présentaient des valeurs plasmatiques d'ASC de l'eltrombopag (0-□) environ 55 % plus élevées que par rapport à les patients de d'autres races qui étaient majoritairement caucasien (voir section 4.2).

Genre

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une population analyse pharmacocinétique chez 111 adultes en bonne santé (14 femmes) et 88 patients atteints de PTI (57 femmes). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patientes féminines atteintes du PTI présentaient ASC plasmatique de l'eltrombopag environ 23 % plus élevée (0-□) par rapport aux patients de

sexe masculin, sans ajustement au poids du corps différences.

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant des données de population analyse pharmacocinétique chez 635 patients atteints du VHC (260 femmes). D'après l'estimation du modèle, les femmesLe patient infecté par le VHC avait une ASC plasmatique de l'eltrombopag environ 41 % plus élevée (0-□) par rapport au mâle les patients.

Âge

L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée en utilisant des données de population analyse pharmacocinétique chez 28 sujets sains, 673 patients atteints du VHC et 41 patients atteints de maladie du foie d'une autre étiologie allant de 19 à 74 ans. Il n'existe pas de données pharmacocinétiques sur l'utilisation de eltrombopag chez les patients ≥ 75 ans. D'après l'estimation du modèle, les patients âgés (≥ 65 ans) avaient environ 41% plus haut plasma ASC de l'eltrombopag (0-□) par rapport aux plus jeunes patients (voir section 4.2).

Pédiatrique Population (vieilli 1 à 17 ans)

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée chez 168 patients pédiatriques atteints de PTI ayant reçu une dose unique.quotidiennement dans deux études, TRA108062/PETIT et TRA115450/PETIT-2. Eltrombopag plasmatique apparent autorisation suivant oral administration (CL/F) augmenté avec en augmentant corps poids. Le effets de la race et le sexe sur

les estimations plasmatiques de la CL/F de l'eltrombopag étaient cohérents entre les enfants et les adultes les patients. Les patients pédiatriques atteints de PTI d'Asie de l'Est et du Sud-Est présentaient un taux plasmatique d'environ 43 % plus élevés valeurs de l'ASC de l'eltrombopag (0-∞) par rapport aux patients non asiatiques. Les patientes pédiatriques féminines atteintes du PTI avaient environ 25% plus haut plasma ASC de l'eltrombopag (0-∞) valeurs comme par rapport à patients de sexe masculin.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques atteints de PTI sont présentés dans Tableau 11.

Tableau 11 Moyenne géométrique (IC à 95 %) pharmacocinétique de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre paramètres dans pédiatrique les patients avec PTI (50 mg une fois par jour schéma posologique)

Âge	C _{max} (µg/ml)	ASC (0-∞) (µg.h/ml)
12 au 17 années (n = 62)	6,80 (6h17, 7h50)	103 (91,1, 116)
6 à 11 années (n = 68)	10.3 (9.42, 11.2)	153 (137, 170)
1 à 5 années (n = 38)	11.6 (10.4, 12.9)	162 (139, 187)

Données présentés comme géométrique significatif (95 % CI). ASC (0-∞) et C_{max} basé sur population PK post-hoc estimations

5.3 Sécurité préclinique données

Sécurité pharmacologie et dose répétée toxicité

Eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ou le chien en raison de sa TPO unique. spécificité du récepteur. Par conséquent, les données provenant de ces animaux ne modélisent pas entièrement les effets indésirables potentiels. liés à la pharmacologie de l'eltrombopag chez l'homme, y compris la reproduction et la cancérogénicité études.

Des cataractes liées au traitement ont été détectées chez les rongeurs et dépendaient de la dose et du temps. À ≥ 6 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes atteints de PTI à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine chez des patients adultes infectés par le VHC à la dose de 100 mg/jour, sur la base de l'ASC, des cataractes ont été observées chez la souris après 6 semaines et rats après 28 semaines de traitement. À $\square 4$ fois l'exposition clinique humaine chez les patients atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC et des cataractes ont été observés chez la souris après 13 semaines et chez le rat après 39 semaines de traitement. Aux doses non tolérées dans des rats juvéniles en pré-sevrage ont reçu une dose entre les jours 4 et 32 (ce qui équivaut approximativement à un humain de 2 ans à la fin de la période d'administration), des opacités oculaires ont été observées (histologie non réalisée) à 9 fois la exposition clinique humaine maximale chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour, sur la base de l'ASC. Cependant, aucune cataracte n'a été observée chez les rats juvéniles ayant reçu des doses tolérées 5 fois supérieures aux doses cliniques humaines. exposition

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

chez les patients pédiatriques atteints du PTI, sur la base de l'ASC. Aucune cataracte n'a été observée chez les chiens adultes après 52 semaines de traitement à 2 fois l'exposition clinique humaine chez des patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et équivalent à l'exposition clinique humaine chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base de ASC).

Une toxicité tubulaire rénale a été observée dans des études d'une durée allant jusqu'à 14 jours chez des souris et des rats exposés qui étaient généralement associés à la morbidité et à la mortalité. Une toxicité tubulaire a également été observée chez un Étude de cancérogénicité orale de 2 ans chez la souris à des doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour. Les effets étaient moindres graves à des doses plus faibles et se caractérisaient par un spectre de changements régénératifs. L'exposition à la dose la plus faible était 1,2 ou 0,8 fois l'exposition clinique humaine basée sur l'ASC chez l'adulte ou l'enfant Patients ITP à 75 mg/jour et 0,6 fois l'exposition clinique humaine chez les patients VHC à 100 mg/jour, basé sur l'AUC. Aucun effet rénal n'a été observé chez le rat après 28 semaines ni chez le chien après 52 semaines à expositions 4 et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes atteints de PTI et 3 et 2 fois l'exposition exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois et équivalent à la humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC.

Une dégénérescence et/ou une nécrose des hépatocytes, souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques sériques, a été observée. observés chez la souris, le rat et le chien à des doses associées à une morbidité et à une mortalité ou mal toléré. Aucun effet hépatique n'a été observé après une administration chronique chez le rat (28 semaines) et chez

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

le chien.(52 semaines) à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine dans le PTI adulte et 3 ou 2 fois l'exposition humaine exposition clinique chez les patients pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois et équivalent à l'exposition humaine clinique exposition dans VHC patients à 100 mg/jour, basé sur l'AUC.

À des doses mal tolérées chez le rat et le chien (> 10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou pédiatrique PTI les patients à 75 mg/jour et >4 fois le humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC), diminution du nombre de réticulocytes et érythroïde régénératif de la moelle osseuse une hyperplasie (rats uniquement) a été observée dans des études à court terme. Il n'y a eu aucun effet notable sur les globules rouges. nombre de masse ou de réticulocytes après une administration allant jusqu'à 28 semaines chez le rat, 52 semaines chez le chien et 2 ans chez souris ou rats à des doses maximales tolérées qui étaient 2 à 4 fois supérieures à l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou pédiatrique PTI patients à 75 mg/jour et ≤2 fois le clinique humaine exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur AUC.

Endostéale hyperostose était observé dans un 28 semaines toxicité étude dans les rats à un non toléré dose de 60 mg/kg/jour (6 fois ou 4 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes ou pédiatriques atteints du PTI à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC).Là étaient Non os changements observé Chez la souris ou les rats après durée de vie exposition (2 années) à 4 fois ou 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC.

Cancérogénicité et mutagénicité

Eltrombopag était pas cancérigène dans souris à doses jusqu'à 75 mg/kg/jour ou dans des rats à doses en haut à 40 mg/kg/jour (expositions vers le haut à 4 ou 2 fois le humain clinique exposition dans adulte ou pédiatrique PTI patients à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base sur l'AUC). Eltrombopag ne s'est révélé ni mutagène ni clastogène dans un test de mutation bactérienne ni dans deux *tests tests vivo* chez le rat (micronoyau et synthèse non programmée d'ADN, 10 fois ou 8 fois la synthèse humaine exposition clinique chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI à 75 mg/jour et 7 fois l'exposition clinique humaine exposition chez les patients atteints du VHC à 100 mg/jour, sur la base de la C_{max}). Dans le test *in vitro* du lymphome de souris, eltrombopag était légèrement positif (augmentation < 3 fois de la fréquence de mutation). Ceux-ci *in vitro* et *in vivre* les résultats suggèrent que l'eltrombopag ne pose pas de problème génotoxique risque aux humains.

Reproducteur toxicité

Eltrombopag n'a pas affecté la fertilité féminine, le développement embryonnaire précoce ou le développement embryofœtal. développement chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou adolescents (12-17 ans) patients atteints de PTI à 75 mg/jour et équivalent à l'exposition clinique humaine chez Patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Il n'y a également eu aucun effet sur le développement embryo-fœtal.chez le lapin à des doses allant

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

jusqu'à 150 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (0,3 à 0,5 fois la dose clinique chez l'humain). exposition chez les patients ITP à 75 mg/jour et les patients VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Cependant, à un maternellement toxique dose de 60 mg/kg/jour (6 fois le humain exposition clinique en ITP les patients à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) Chez les rats, le traitement par eltrombopag a été associé à une létalité embryonnaire (augmentation pré- et post- perte d'implantation), réduction du poids corporel fœtal et du poids utérin gravide dans l'étude sur la fertilité féminine et une faible incidence de côtes cervicales et un poids corporel fœtal réduit dans le développement embryofœtal étude. Eltrombopag devrait être utilisé pendant grossesse seulement si le attendu avantage justifie le potentielrisque à le fœtus (voir section 4.6). Eltrombopag n'a pas affecter mâle la fertilité dans les rats à doses jusqu'à 40 mg/kg/jour, le dose la plus élevée testé (3 fois le humain exposition clinique dans PTI les patients à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Dans l'étude de développement pré et postnatal chez le rat, aucun effet indésirable n'a été observé sur la grossesse, parturition ou lactation de rats femelles F₀ à des doses maternelles non toxiques (10 et 20 mg/kg/jour) et sans effets sur la croissance, le développement, la fonction neurocomportementale ou reproductive de la progéniture (F₁). Eltrombopag a été détecté dans le plasma de tous les F₁ ratons pour toute la période d'échantillonnage de 22 heures suite à l'administration du médicament aux mères F₀, ce qui suggère que l'exposition des ratons à eltrombopag était probable via lactation.

Phototoxicité

in vitro avec l'eltrombopag suggèrent un risque potentiel de phototoxicité ; cependant, chez les rongeurs, il y avait aucune preuve de phototoxicité cutanée (10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou PTI pédiatrique les patients à 75 ans mg/jour et 5 fois le humain exposition clinique dans VHC les patients à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) ou une phototoxicité oculaire (4 fois l'exposition clinique humaine chez l'adulte ou PTI pédiatrique les patients à 75 ans mg/jour et 3 fois l'humain clinique exposition dans VHC les patients à 100 mg/jour, basé sur l'ASC). De plus, une étude de pharmacologie clinique menée auprès de 36 sujets n'a montré aucun il existe des preuves que la photosensibilité a augmenté après l'administration d'eltrombopag 75 mg. C'était mesuré par indice phototoxique retardé. Néanmoins, un risque potentiel de photoallergie ne peut être exclu absent puisqu'il n'y a pas d'études précliniques spécifiques étude pourrait être effectué.

Juvenile animal études

À des doses non tolérées chez des rats en pré-sevrage, des opacités oculaires ont été observées. Aux doses tolérées, non des opacités oculaires ont été observées (voir la sous-section ci-dessus « Pharmacologie de sécurité et toxicité à doses répétées »). En conclusion, compte tenu des marges d'exposition basées sur l'ASC, un risque d'effets liés à l'eltrombopag les cataractes chez les patients pédiatriques ne peuvent pas être exclues. Il n'existe aucun résultat chez les rats juvéniles suggérant un plus grand risque de toxicité avec eltrombopag traitement dans pédiatrique contre. PTI adulte les patients.

2. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

2.1 Liste de excipients

Mannitol

(E421)

Sucralose

Xanthane

gencive

2.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

2.3 Étagère vie

2 ans.

Après reconstitution, le médicament doit être administré immédiatement mais peut être stocké pour un maximum période de 30 minutes.

2.4 Spécial précautions pour stockage

Ce le médicament fait pas exiger n'importe lequel stockage spécial conditions.

Pour stockage conditions après reconstitution de le médicinal produit, voir section 6.3.

2.5 Nature et contenu de récipient

Sachets laminés thermoscellés. Le matériau stratifié est composé de polyester (PET) / orienté polyamide (OPA) / feuille d'aluminium 9 µm (AL) / couche thermoscellable en polyéthylène basse densité (LDPE). Le matériau en contact avec le produit est la couche thermoscellée en polyéthylène. Les sachets sont co-conditionnés dans un kit avec un Flacon mélangeur de 40 ml en PEHD et 30 seringues doseuses orales à usage unique de 20 ml (polypropylène/silicium). caoutchouc) avec graduations de 1 ml. De plus, un bouchon à vis (éthylène-acétate de vinyle/LDPE) avec seringue- port aptitude est fourni.

Taille du paquet de 30 sachets.

2.6 Spécial précautions pour élimination

Instructions pour utiliser

Éviter direct contact avec le médecine. Laver n'importe lequel exposé zone immédiatement avec savon et eau.

Préparation et administration de le poudre pour oral suspension:

- Administrer la suspension buvable immédiatement après sa préparation. Dans le cas contraire, annuler la suspension administré dans 30 minutes après préparation.
- Préparer le suspension avec eau seulement.
- Ajouter 20 ml d'eau et le contenu du nombre de sachets prescrit (en

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

fonction de ladose recommandée) à le fourni mélange bouteille et mélanger doucement.

- Donner le entier Contenu de le bouteille à le patient en utilisant un de la accompagnant oral seringues.
- **IMPORTANT** : étant donné qu'il restera du médicament dans le flacon mélangeur, complétezsuivant pas.
- Ajouter dix ml de eau à le mélange bouteille et mélanger doucement.
- Donner le entier Contenu de le bouteille à le patient en utilisant le même seringue orale.

Eltrompobag olamine 25 mg & Eltrompobag olamine 50 mg

Nettoyage de la mélange équipement:

- Jeter le utilisé seringue orale.
- Rincez le flacon mélangeur et le couvercle sous l'eau courante. (Le flacon mélangeur peut être taché du médecine. Ce est normale.)
- Laissez tout le équipement sec dans l'air.
- Laver ton mains avec du savon et eau.

Ne réutilisez pas la seringue doseuse orale. Une nouvelle seringue doseuse orale à usage unique doit être utilisée pour préparer chaque dose de ELTROMFRA pour oral suspension.

Pour plus de détails sur la préparation et l'administration de la suspension, voir le mode d'emploi dans le emballer brochure.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou tout déchet doit être éliminé conformément aux réglementations locales.exigences.