

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Revolade 12,5 mg, comprimés pelliculés
Revolade 25 mg, comprimés pelliculés
Revolade 50 mg, comprimés pelliculés
Revolade 75 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Revolade 12,5 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 12,5 mg d'eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine.

Revolade 25 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine.

Revolade 50 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine.

Revolade 75 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 75 mg d'eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Revolade 12,5 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe (approximativement 7,9 mm de diamètre), gravé « GS NZ1 » et « 12,5 » sur une face.

Revolade 25 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé blanc, rond et biconvexe (approximativement 10,3 mm de diamètre), gravé « GS NX3 » et « 25 » sur une face.

Revolade 50 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé marron, rond et biconvexe (approximativement 10,3 mm de diamètre), gravé « GS UFU » et « 50 » sur une face.

Revolade 75 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose, rond et biconvexe (approximativement 10,3 mm de diamètre), gravé « GS FSS » et « 75 » sur une face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Revolade est indiqué dans le traitement des patients âgés de 1 an et plus présentant une thrombopénie immunologique (TI) primaire diagnostiquée depuis au moins 6 mois et réfractaire aux autres traitements (par exemple corticoïdes, immunoglobulines) (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Revolade est indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie est le principal facteur empêchant l'initiation ou limitant la possibilité de maintenir un traitement optimal à base d'interféron (voir rubriques 4.4 et 5.1).

Revolade est indiqué chez les patients adultes présentant une aplasie médullaire acquise sévère (AMS) qui sont soit réfractaires à un traitement immunosuppresseur antérieur soit lourdement pré-traités et qui ne sont pas éligibles à une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par eltrombopag doit être initié et maintenu sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques ou la prise en charge de l'hépatite C et de ses complications.

Posologie

Le schéma posologique d'eltrombopag doit être individualisé sur la base du taux plaquettaire du patient. L'objectif du traitement par eltrombopag n'est pas de normaliser le taux plaquettaire.

La poudre pour suspension buvable peut entraîner une exposition plus élevée à l'eltrombopag que la forme comprimé (voir rubrique 5.2). Lors du changement de la forme comprimé à la forme poudre pour suspension buvable, le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine pendant 2 semaines.

Thrombopénie immunologique (primaire)

La dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires. Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser les taux plaquettaires. Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont augmenté en général dans les 1 à 2 semaines après l'initiation du traitement par eltrombopag, et diminué dans les 1 à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

Adultes et population pédiatrique âgée de 6 à 17 ans

La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 50 mg une fois par jour. Pour les patients originaires d'Asie de l'Est/Sud-Est, eltrombopag doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique âgée de 1 à 5 ans

La dose initiale recommandée d'eltrombopag est de 25 mg une fois par jour.

Surveillance et adaptation posologique

Après la période d'initiation du traitement par eltrombopag, la dose doit être adaptée afin d'obtenir et de maintenir un taux plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$, taux nécessaire pour réduire le risque de saignements. La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.

L'examen clinique et les tests hépatiques doivent être régulièrement contrôlés tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le Tableau 1. Pendant le traitement par eltrombopag, un hémogramme complet, incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doit être effectué chaque semaine, jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins 4 semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

Tableau 1 Adaptation posologique d'eltrombopag chez les patients ayant une TI

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
<50 000/ μl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25mg jusqu'à un maximum de 75mg/jour*.
De $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag et/ou du traitement concomitant pour la TI afin de maintenir un taux plaquettaire permettant d'éviter ou réduire les saignements.
De $> 150\ 000/\mu\text{l}$ à $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie [♦] .
$> 250\ 000/\mu\text{l}$	Arrêter eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg.

* Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois tous les deux jours, augmenter la dose à 25 mg une fois par jour.

♦ Pour les patients prenant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, il doit être envisagé d'administrer 12,5 mg une fois par jour ou sinon une dose de 25 mg une fois tous les deux jours.

Eltrombopag peut être administré en association à d'autres médicaments pour le traitement de la TI. Le schéma posologique des traitements concomitants pour la TI doit être modifié de manière médicalement appropriée, afin d'éviter des augmentations excessives des taux plaquettaires pendant le traitement par eltrombopag.

Toute adaptation de posologie nécessite un délai d'attente d'au minimum 2 semaines afin d'évaluer son effet sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une nouvelle adaptation de la posologie.

Une adaptation posologique standard d'eltrombopag, qu'il s'agisse d'une diminution ou d'une augmentation, est de 25 mg une fois par jour.

Arrêt du traitement

Le traitement par eltrombopag doit être interrompu si, après 4 semaines de traitement par eltrombopag à la posologie de 75 mg une fois par jour, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter les saignements cliniquement importants.

Une évaluation clinique des patients doit être faite régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée par le médecin sur une base individuelle. Chez les patients non splénectomisés, l'intérêt de la splénectomie doit être évalué. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Thrombopénie associée à l'hépatite C (VHC) chronique

Lors de l'administration d'eltrombopag en association avec des traitements antiviraux, les Résumés des Caractéristiques des Produits de chacun des médicaments co-administrés doivent servir de référence pour obtenir l'ensemble des informations relatives à la sécurité ou les contre-indications.

Dans les études cliniques, les taux de plaquettes ont en général commencé à augmenter dans la première semaine après l'initiation du traitement par eltrombopag.

L'objectif du traitement par eltrombopag est d'obtenir le niveau minimum du taux de plaquettes nécessaire pour initier un traitement antiviral, en accord avec les recommandations de pratique clinique. Pendant le traitement antiviral, l'objectif du traitement par eltrombopag est de maintenir un taux plaquettaire à un niveau prévenant le risque de complications hémorragiques, normalement autour de 50 000–75 000/ μ l. Les taux plaquettaires >75 000/ μ l doivent être évités. La dose la plus faible d'eltrombopag nécessaire à l'obtention du taux plaquettaire cible doit être utilisée. Les adaptations posologiques sont basées sur la réponse obtenue en termes de taux plaquettaires.

Schéma posologique à l'initiation du traitement

Le traitement par eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC, originaires d'Asie de l'Est/Sud-Est ou ayant une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Surveillance et adaptation posologique

La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 25 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible requis pour initier un traitement antiviral. Le taux plaquettaire doit être contrôlé chaque semaine avant de débiter un traitement antiviral. Une chute du taux de plaquettes pouvant survenir à l'initiation du traitement antiviral, des adaptations immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées (voir Tableau 2).

Pendant le traitement antiviral, les doses d'eltrombopag doivent être adaptées de manière à éviter des réductions de dose de peginterféron dues à une diminution du taux plaquettaire pouvant entraîner un risque de saignement pour les patients (voir Tableau 2). Le taux de plaquettes doit être contrôlé chaque semaine pendant le traitement antiviral jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable, normalement autour de 50 000–75 000/ μ l. Par la suite, des hémogrammes complets incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement. Des diminutions de la dose journalière par palier de 25 mg doivent être envisagées si les taux de plaquettes excèdent la valeur cible. Il est recommandé d'attendre 2 semaines pour évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.

La dose journalière d'eltrombopag ne doit pas excéder 100 mg.

Tableau 2 Adaptation posologique d'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC pendant le traitement antiviral

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 25 mg jusqu'à un maximum de 100 mg/jour.
De \geq 50 000/ μ l à \leq 100 000/ μ l	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag permettant d'éviter des diminutions de dose du peginterféron
De >100 000/ μ l à \leq 150 000/ μ l	Diminuer la dose journalière par palier de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie*.
>150 000/ μ l	Arrêter eltrombopag ; augmenter la fréquence de surveillance du taux de plaquettes à deux fois par semaine. Une fois le taux de plaquettes revenu à \leq 100 000/ μ l, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 25 mg*.

* Pour les patients recevant 25 mg d'eltrombopag une fois par jour, la réinitialisation du traitement à une dose de 25 mg un jour sur deux doit être envisagée.

♦ Le taux de plaquettes pouvant chuter à l'initiation du traitement antiviral, des diminutions immédiates de la dose d'eltrombopag doivent par conséquent être évitées.

Arrêt du traitement

Si après 2 semaines de traitement par eltrombopag à la posologie de 100 mg, le taux de plaquettes requis pour initier le traitement antiviral n'est pas obtenu, eltrombopag doit être arrêté.

Le traitement par eltrombopag doit être arrêté lorsque le traitement antiviral est arrêté sauf justification contraire. Des réponses excessives du taux de plaquettes ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt d'eltrombopag.

Aplasia médullaire sévère

Posologie initiale

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

Surveillance et adaptation posologique

La réponse hématologique nécessite une adaptation posologique, généralement jusqu'à 150 mg, et peut nécessiter jusqu'à 16 semaines après le début du traitement par eltrombopag (voir rubrique 5.1). La dose d'eltrombopag doit être adaptée par palier de 50 mg toutes les 2 semaines dans le but d'obtenir le taux plaquettaire cible $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$. Pour les patients prenant une dose de 25 mg une fois par jour, la dose doit être augmentée à 50 mg par jour avant d'adapter la dose par palier de 50 mg. La dose journalière ne doit pas excéder 150 mg. Le bilan hématologique et les tests hépatiques doivent être contrôlés régulièrement tout au long du traitement par eltrombopag et le schéma posologique d'eltrombopag doit être modifié en fonction du taux plaquettaire comme indiqué dans le Tableau 3.

Tableau 3 Adaptation posologique d'eltrombopag chez les patients ayant une aplasia médullaire sévère

Taux de plaquettes	Adaptation de la dose ou réponse
<50 000/ μl après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière par palier de 50 mg jusqu'à un maximum de 150 mg/jour. Pour les patients prenant une dose de 25 mg une fois par jour, augmenter la dose à 50 mg par jour avant d'adapter la dose par palier de 50 mg.
De $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à $\leq 150\ 000/\mu\text{l}$	Utiliser la dose la plus faible d'eltrombopag afin de maintenir le taux plaquettaire
De $>150\ 000/\mu\text{l}$ à $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$	Diminuer la dose journalière par palier de 50 mg. Attendre 2 semaines avant d'évaluer les effets de cette diminution et d'envisager toute adaptation ultérieure de la posologie.
$>250\ 000/\mu\text{l}$	Arrêter eltrombopag ; pendant au moins une semaine. Une fois le taux de plaquettes $\leq 100\ 000/\mu\text{l}$, réintroduire le traitement à une dose journalière réduite de 50 mg.

Réduction de dose en fonction des réponses des trois lignées cellulaires sanguines (lymphocytes, érythrocytes, et plaquettes)

Pour les patients qui ont obtenu une réponse des trois lignées, et qui n'ont plus besoin de transfusion, pendant une durée d'au moins 8 semaines : la dose d'eltrombopag peut être réduite de 50%.

Si les taux restent stables après 8 semaines à la dose réduite, l'eltrombopag doit alors être interrompu et les numérations sanguines doivent être surveillées. Si le taux de plaquettes chute $<30\,000/\mu\text{l}$, l'hémoglobine chute $<9\text{ g/dl}$ ou le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) est $<0,5 \times 10^9/\text{l}$, eltrombopag peut être réintroduit à la dose précédemment efficace.

Arrêt du traitement

Si aucune réponse hématologique n'a eu lieu après 16 semaines de traitement par eltrombopag, le traitement doit être arrêté. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il faut évaluer si la poursuite du traitement par eltrombopag est nécessaire (voir rubriques 4.4 et 4.8). Des réponses excessives du taux de plaquettes (comme indiqué dans le Tableau 3) ou des anomalies hépatiques sévères nécessitent également l'arrêt d'eltrombopag (voir rubrique 4.8).

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Eltrombopag doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée, et une surveillance étroite de ces patients doit être réalisée, en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une TI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale (voir rubrique 4.4).

Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire chez les patients présentant une TI et ayant une insuffisance hépatique, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour. Après initiation d'un traitement par eltrombopag chez les patients insuffisants hépatiques, un délai de 3 semaines doit être respecté avant d'augmenter la dose.

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients thrombopéniques avec une infection chronique par le VHC et ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh ≤ 6). Les patients atteints d'une infection chronique par le VHC et les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère avec une insuffisance hépatique doivent initier le traitement par eltrombopag à la dose de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2). Après l'initiation d'eltrombopag chez les patients ayant une insuffisance hépatique, un délai de 2 semaines doit être respecté avant d'augmenter la dose.

Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques (ETE), chez les patients thrombopéniques ayant une maladie hépatique chronique avancée, traités par eltrombopag, soit dans le cadre de la préparation à un acte chirurgical invasif soit chez les patients infectés par le VHC recevant un traitement antiviral (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Patients âgés

Les données sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients ayant une TI âgés de 65 ans et plus sont limitées et aucune donnée clinique n'est disponible chez les patients ayant une TI âgés de plus de 85 ans. Les études cliniques réalisées avec eltrombopag n'ont globalement pas révélé de différences cliniquement significatives concernant la sécurité d'eltrombopag entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes. D'autres expériences cliniques rapportées n'ont pas identifié de différences dans les réponses au traitement entre les patients âgés et les patients plus jeunes, bien qu'une exacerbation de la sensibilité ne peut être exclue chez certains patients plus âgés (voir rubrique 5.2).

Les données sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC et les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère âgés de plus de 75 ans sont limitées. La prudence est requise chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Patients originaires d'Asie de l'Est/Sud-Est

Pour les patients adultes et pédiatriques originaires d'Asie de l'Est/Sud-Est y compris ceux ayant une insuffisance hépatique, le traitement par eltrombopag doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 5.2).

La surveillance du taux plaquettaire des patients doit être maintenue et les adaptations ultérieures des doses devront suivre les critères standard.

Population pédiatrique

Revolade n'est pas recommandé chez les enfants de moins d'un an ayant une TI en raison de données de sécurité et d'efficacité insuffisantes. La sécurité et l'efficacité d'eltrombopag n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents (<18 ans) présentant une thrombopénie associée à une infection par le VHC chronique ou une aplasie médullaire sévère.

Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après la prise de produits tels que les antiacides, produits laitiers (ou tout autre aliment contenant du calcium), ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (par exemple : fer, calcium, magnésium, aluminium, sélénium et zinc) (voir rubriques 4.5 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à eltrombopag ou à l'un des excipients, mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il y a un risque accru d'événements indésirables, incluant une décompensation hépatique et des événements thrombo-emboliques potentiellement d'issue fatale, chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC avec une maladie hépatique chronique avancée, définie par un taux bas d'albumine ≤ 35 g/l ou un score du modèle pour la maladie hépatique au stade terminal « MELD » (« Model for End Stage Liver Disease ») ≥ 10 , lorsqu'ils sont traités par eltrombopag en association avec un traitement à base d'interféron. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une réponse virologique soutenue (RVS) par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Le traitement par eltrombopag chez ces patients doit être initié uniquement par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'hépatite C avancée et uniquement lorsque les risques de thrombopénie ou de suspension du traitement antiviral justifient une intervention. Si le traitement est considéré comme étant cliniquement justifié, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire.

Association avec des agents antiviraux à action directe

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies en association avec des agents antiviraux à action directe approuvés dans le traitement de l'infection chronique par l'hépatite C.

Risque d'hépatotoxicité

L'administration d'eltrombopag peut entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatique et une hépatotoxicité sévère, pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 4.8).

Les taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine doivent être mesurés, préalablement à l'initiation du traitement par eltrombopag, puis toutes les deux semaines pendant la phase d'adaptation de la dose, et mensuellement une fois la dose stable établie. Eltrombopag inhibe l'UGT1A1 et l'OATP1B1, ce qui peut entraîner une hyperbilirubinémie indirecte. Si la bilirubine est élevée, un fractionnement doit être réalisé. Les tests sériques hépatiques anormaux doivent être contrôlés de façon répétée dans les 3 à 5 jours. Si ces anomalies sont confirmées, les tests sériques hépatiques doivent être contrôlés jusqu'à ce que les résultats redeviennent normaux, stables ou conformes aux taux initiaux. Eltrombopag doit être arrêté si les taux d'ALAT augmentent (≥ 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] chez les patients avec une fonction hépatique normale ou ≥ 3 fois la valeur initiale ou $> 5 \times$ LSN, la plus faible valeur étant retenue, chez les patients ayant des transaminases élevées avant le traitement) et sont :

- progressifs, ou
- persistants pendant ≥ 4 semaines, ou
- associés à une augmentation de la bilirubine directe, ou
- accompagnés de symptômes cliniques de lésion hépatique ou mettant en évidence une décompensation hépatique.

Eltrombopag doit être administré avec précaution chez les patients ayant une maladie hépatique. Lors de l'administration d'eltrombopag chez les patients présentant une TI et les patients présentant une aplasie médullaire sévère (AMS) ayant une insuffisance hépatique, une dose d'initiation d'eltrombopag plus faible doit être utilisée et une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place (voir rubrique 4.2).

Décompensation hépatique (utilisation avec interféron)

Décompensation hépatique chez les patients ayant une hépatite C chronique : les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou avec un score MELD ≥ 10 à l'initiation doivent être surveillés.

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose hépatique peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent le traitement par interféron alfa. Dans deux études cliniques contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC, une décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) est apparue plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11%) par rapport au bras placebo (6%). Chez les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou avec un score MELD ≥ 10 à l'initiation, il y avait un risque 3 fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale par rapport aux patients avec une maladie hépatique moins avancée. De plus, les bénéfices du traitement en termes de proportion de patients obtenant une RVS par rapport au placebo étaient modestes chez ces patients (en particulier pour ceux ayant un taux initial d'albumine ≤ 35 g/l) par rapport à l'ensemble du groupe. Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de décompensation hépatique. Le Résumé des Caractéristiques du Produit de l'interféron concerné doit servir de référence pour les critères d'arrêt. Eltrombopag doit être arrêté si le traitement antiviral est arrêté en raison d'une décompensation hépatique.

Complications thrombotiques/thrombo-emboliques

Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement à base d'interféron (n = 1439), 38 des 955 patients (4%) traités par eltrombopag et 6 des 484 patients (1%) du groupe placebo ont présenté des ETE. Les complications thrombotiques/thrombo-emboliques rapportées comprenaient des événements à la fois veineux et artériels. La majorité des ETE étaient non graves et étaient résolus à la fin de l'étude. La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent 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 du traitement et la survenue de l'ETE n'a été observée. Les patients ayant un taux d'albumine bas (≤ 35 g/l) ou un score MELD ≥ 10 avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE que ceux avec des taux plus élevés d'albumine, les patients âgés de ≥ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes. Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes d'ETE.

Le risque d'ETE s'est avéré augmenté chez les patients ayant une maladie hépatique chronique (MHC), traités par 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 2 semaines, dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs. Six des 143 patients adultes (4%) ayant une MHC et recevant eltrombopag ont présenté des ETE (tous du système veineux portal) et deux des 145 patients (1%) du groupe placebo ont présenté des ETE (un du système veineux portal et un infarctus du myocarde). Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté une complication thrombotique à un taux de plaquettes $> 200\ 000/\mu\text{l}$, et ce dans les 30 jours après la dernière dose d'eltrombopag. Eltrombopag n'est pas indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez les patients ayant une maladie hépatique chronique dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs.

Dans les études cliniques réalisées avec eltrombopag dans la TI, des événements thrombo-emboliques ont été observés à des taux de plaquettes bas et normaux. Eltrombopag doit être administré avec prudence chez les patients ayant des facteurs de risque connus de thrombo-embolisme, incluant, mais non limités à, des facteurs de risque héréditaires (par exemple : Facteur V de Leiden) ou des facteurs de risques acquis (par exemple : déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des périodes d'immobilisation prolongée, des tumeurs malignes, la prise de contraceptifs et traitements hormonaux de substitution, en cas de chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. Les taux plaquettaires doivent être attentivement contrôlés et une diminution de la dose ou un arrêt du traitement par eltrombopag doit être envisagé si le taux plaquettaire excède le taux cible (voir rubrique 4.2). Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients à risque d'ETE quelle qu'en soit l'étiologie.

Aucun cas d'ETE n'a été identifié dans les études cliniques dans l'AMS réfractaire. Cependant, le risque relatif à ces événements ne peut être exclu dans cette population de patients du fait du nombre limité de patients exposés. La dose autorisée la plus élevée étant indiquée chez les patients ayant une AMS (150 mg/jour) et étant donnée la nature de la réaction, les ETE peuvent survenir dans cette population de patients.

Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une TI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale. Chez des patients ayant une insuffisance hépatique, le traitement par eltrombopag, s'il est jugé approprié, doit être administré avec précaution (voir rubriques 4.2 et 4.8).

Risque de saignement après arrêt d'eltrombopag

Chez les patients ayant une TI, la thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par eltrombopag. Chez la majorité des patients, les taux plaquettaires après arrêt d'eltrombopag reviennent aux taux initiaux dans les 2 semaines, ce qui augmente le risque de saignement et peut dans certains cas entraîner un saignement. Ce risque est augmenté en cas d'arrêt du traitement par eltrombopag alors qu'un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. En cas d'interruption du traitement par eltrombopag, il est recommandé de reprendre le traitement de la TI selon les recommandations habituelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt définitif des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes. Les taux plaquettaires doivent être surveillés hebdomadairement pendant 4 semaines après arrêt du traitement par eltrombopag.

Dans les études cliniques VHC, une incidence plus élevée des saignements gastro-intestinaux, incluant des cas graves et d'issue fatale, a été rapportée suite à l'arrêt du peginterféron, de la ribavirine et d'eltrombopag. Après l'arrêt du traitement, les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme de saignement gastro-intestinal.

Formation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse

Eltrombopag peut accroître le risque de développement ou d'augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse. Comme avec tous les autres agonistes du récepteur à la thrombopoïétine (TPO-R), la pertinence de ce risque n'a pas encore été établie.

Préalablement à l'initiation du traitement par eltrombopag, les frottis de sang périphérique doivent être attentivement examinés afin d'établir un profil initial des anomalies morphologiques cellulaires. Une fois la dose stable d'eltrombopag établie, un hémogramme complet sera effectué tous les mois. Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes (par exemple : globules rouges en forme de larme et nucléés, globules blancs immatures) ou une cytopénie. Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par eltrombopag doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

Progression des syndromes myélodysplasiques (SMD) préexistants

En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque théorique pouvant favoriser la progression d'hémopathies malignes existantes tels que les SMD. Les agonistes du TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde.

Dans les études cliniques réalisées avec un agoniste du TPO-R chez des patients présentant un SMD, des cas d'augmentation transitoire du nombre de cellules blastiques ont été observés et des cas de progression de SMD vers une leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont été rapportés.

Le diagnostic de la TI ou de l'aplasie médullaire sévère (AMS) chez les patients adultes et les patients âgés doit être confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies d'une thrombopénie ; en particulier, tout diagnostic de SMD doit être exclu. La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes systémiques, ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

L'efficacité et la sécurité de Revolade n'ont pas été établies dans le cadre d'un traitement d'une thrombopénie due à un SMD. Revolade ne doit pas être utilisé en dehors des études cliniques dans le traitement des thrombopénies dues aux SMD.

Anomalies cytogénétiques et progression en SMD/LAM chez les patients atteints d'AMS

Des anomalies cytogénétiques peuvent survenir chez les patients atteints d'AMS. Chez ces patients, l'augmentation du risque d'anomalies cytogénétiques lors d'un traitement avec eltrombopag n'a pas été démontrée. Dans l'étude clinique de phase II chez les patients atteints d'AMS réfractaire traités avec eltrombopag avec une dose de départ de 50 mg/jour (augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 17,1% des patients adultes [7/41 (parmi lesquels 4 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag à une dose de 150 mg/jour (avec des modifications relatives à l'âge ou l'origine ethnique tel qu'indiqué) (ELT116826), l'incidence des anomalies cytogénétiques a été observée chez 22,6% des patients adultes [7/31 (parmi lesquels 3 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Les 7 patients avaient une cytogénétique normale à l'inclusion. Six patients ont eu des anomalies cytogénétiques au 3^{ème} mois du traitement par eltrombopag et un patient a eu des anomalies cytogénétiques au 6^{ème} mois.

Dans les études cliniques avec eltrombopag dans l'AMS, un SMD a été diagnostiqué chez 4% des patients (5/133). Le délai médian pour le diagnostic était de 3 mois à partir de l'initiation du traitement par eltrombopag.

Pour les patients atteints d'AMS réfractaires ou lourdement pré-traités par un traitement immunosuppresseur antérieur, des examens cytogénétiques par aspiration de la moelle osseuse sont recommandés avant l'initiation du traitement par eltrombopag, après 3 mois de traitement, puis tous les 6 mois. Si de nouvelles anomalies cytogénétiques sont détectées, il doit être évalué si la poursuite du traitement par eltrombopag est appropriée.

Troubles oculaires

Des cataractes ont été observées dans des études de toxicologie réalisées avec eltrombopag chez le rongeur (voir rubrique 5.3). Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC recevant un traitement par interféron (n=1439), la progression de cataracte(s) pré-existante(s) au moment de l'initiation ou la survenue de cataractes a été rapportée chez 8% des patients du groupe eltrombopag et 5% des patients du groupe placebo. Des hémorragies rétinienne(s), principalement de grade 1 ou 2, ont été rapportées chez des patients infectés par le VHC recevant de l'interféron, de la ribavirine et eltrombopag (2% dans le groupe eltrombopag et 2% dans le groupe placebo). Les hémorragies sont survenues sur la surface de la rétine (pré-rétiniennes), sous la rétine (sous-rétiniennes) ou dans le tissu rétinien. Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière ophtalmique des patients.

Prolongation du QT/QTc

Une étude sur le QT_c chez les volontaires sains à la dose de 150 mg d'eltrombopag par jour n'a pas montré d'effet cliniquement significatif sur la repolarisation cardiaque. La prolongation de l'intervalle QT_c a été rapportée dans les études cliniques chez les patients ayant une TI et chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC. La pertinence clinique de ces événements de prolongation du QT_c n'est pas connue.

Perte de réponse thérapeutique au traitement par eltrombopag

En cas de diminution de la réponse ou de l'échec de maintien d'une réponse plaquettaire avec eltrombopag dans l'intervalle des posologies recommandées, il est nécessaire d'en rechercher l'origine, notamment l'augmentation de réticuline dans la moelle osseuse.

Population pédiatrique

Les mises en garde et les précautions relatives à la TI s'appliquent également à la population pédiatrique.

Interférence avec les examens de laboratoire

Eltrombopag est très coloré et est donc susceptible d'interférer avec certains examens de laboratoire. Une décoloration du sérum et des interférences avec le test de la bilirubine totale et de la créatinine ont été rapportées chez les patients prenant du Revolade. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques ne sont pas cohérents, un nouvel examen utilisant une autre méthode pourra aider à déterminer la validité du résultat.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c'est à dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Effets d'eltrombopag sur les autres médicaments

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase

L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP à 39 sujets sains adultes a entraîné une augmentation de la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103% (intervalle de confiance [IC] 90 % : 82% - 126%), ainsi qu'une augmentation de l'ASC_{0-∞} de 55% (IC 90% : 42% - 69%). Des interactions sont également attendues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, incluant l'atorvastatine, la fluvastatine, la lovastatine, la pravastatine et la simvastatine. En cas de co-administration avec eltrombopag, une dose réduite de statines doit être envisagée et une surveillance attentive doit être effectuée afin de détecter d'éventuels effets indésirables des statines (voir rubrique 5.2).

Substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP

La prudence est requise en cas d'administration concomitante d'eltrombopag et de substrats de l'OATP1B1 (par exemple : méthotrexate) et de la BCRP (par exemple : topotécane et méthotrexate) (voir rubrique 5.2).

Substrats du cytochrome P450

Dans des études utilisant des microsomes de foie humain, eltrombopag (jusqu'à 100 µM) n'a montré aucune inhibition *in vitro* des enzymes du CYP450 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et 4A9/11, mais est un inhibiteur des CYP2C8 et CYP2C9, tel que mesuré en utilisant paclitaxel et diclofénac comme substrats sondes. L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 7 jours à 24 sujets sains adultes de sexe masculin n'a ni inhibé ni induit le métabolisme des substrats sondes pour 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam) chez l'homme. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue en cas de co-administration d'eltrombopag et des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs de la protéase du VHC

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire lors de la co-administration d'eltrombopag avec le télaprévir ou le bocéprévir. La co-administration d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag avec 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures n'a pas modifié les concentrations plasmatiques en télaprévir.

La co-administration d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag avec 800 mg de bocéprévir toutes les 8 heures n'a pas modifié l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique du bocéprévir, mais a augmenté la C_{max} de 20% et diminué la C_{min} de 32%. La pertinence clinique de la diminution de la C_{min} n'a pas été établie, une surveillance clinique et biologique renforcée du contrôle virologique du VHC est recommandée.

Effets d'autres médicaments sur eltrombopag

Ciclosporine

Une diminution de l'exposition à l'eltrombopag a été observée lors de la co-administration avec 200 mg et 600 mg de ciclosporine (un inhibiteur de la BCRP). La co-administration avec 200 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ d'eltrombopag de 25% et 18%. La co-administration avec 600 mg de ciclosporine a diminué respectivement la C_{max} et l' $ASC_{0-\infty}$ d'eltrombopag de 39% et 24%. L'ajustement de la dose d'eltrombopag est permis au cours du traitement en fonction du taux plaquettaire du patient (voir rubrique 4.2). Le taux plaquettaire doit être surveillé au moins de manière hebdomadaire pendant 2 à 3 semaines lorsque l'eltrombopag est co-administré avec la ciclosporine. Il peut être nécessaire d'augmenter la dose d'eltrombopag en fonction du taux plaquettaire.

Cations polyvalents (chélation)

Eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc. L'administration d'une dose unique de 75 mg d'eltrombopag avec un anti-acide contenant un cation polyvalent (1524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1425 mg de carbonate de magnésium) a entraîné une diminution de l' $ASC_{0-\infty}$ plasmatique d'eltrombopag de 70% (IC 90% : 64% - 76%) et une diminution de la C_{max} de 70% (IC 90% : 62% - 76%). Eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après les produits suivants : les anti-acides, les produits laitiers ou les compléments minéraux contenant des cations polyvalents, afin d'éviter une diminution significative de l'absorption d'eltrombopag du fait de la chélation (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Lopinavir/ritonavir

La co-administration d'eltrombopag et de lopinavir/ritonavir peut entraîner une diminution de la concentration d'eltrombopag. Une étude réalisée chez 40 volontaires sains a montré que la co-administration d'une dose unique de 100 mg d'eltrombopag et d'une dose répétée de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir deux fois par jour a entraîné une diminution de l' $ASC_{0-\infty}$ plasmatique d'eltrombopag de 17% (IC 90% : 6,6% - 26,6%). Par conséquent, la co-administration d'eltrombopag et de lopinavir/ritonavir devra faire l'objet de précautions particulières. Le taux de plaquettes doit être étroitement surveillé afin de s'assurer que la dose d'eltrombopag soit la plus appropriée médicalement lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par lopinavir/ritonavir.

Inhibiteurs et inducteurs des cytochromes CYP1A2 et CYP2C8

Eltrombopag est métabolisé via de multiples voies incluant CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 et UGT1A3 (voir rubrique 5.2). Les médicaments qui inhibent ou induisent une seule enzyme ne sont pas susceptibles d'affecter significativement les concentrations plasmatiques d'eltrombopag, alors que les médicaments qui inhibent ou induisent de multiples enzymes ont le potentiel d'augmenter (par exemple : fluvoxamine) ou de diminuer (par exemple : rifampicine) les concentrations d'eltrombopag.

Inhibiteurs de protéase du VHC

Les résultats d'une étude pharmacocinétique (PK) d'interactions médicamenteuses montrent que la co-administration de doses répétées de 800 mg de bocéprévir toutes les 8 heures ou de 750 mg de télaprévir toutes les 8 heures avec une seule dose de 200 mg d'eltrombopag n'a pas modifié de façon cliniquement significative les concentrations plasmatiques en eltrombopag.

Médicaments utilisés dans le traitement de la TI

Dans les études cliniques, les médicaments utilisés dans le traitement de la TI en association avec eltrombopag étaient les corticoïdes, le danazol et/ou l'azathioprine, les immunoglobulines intraveineuses (IVIG) et les immunoglobulines anti-D. Le taux plaquettaire doit être surveillé en cas d'association d'eltrombopag avec un autre médicament du traitement de la TI afin de s'assurer du maintien des taux de plaquettes dans l'intervalle recommandé (voir rubrique 4.2).

Interaction avec la nourriture

L'administration d'eltrombopag sous forme de comprimé ou de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium (par exemple un repas comprenant des produits laitiers) a réduit de manière significative l' $ASC_{0-\infty}$ et la C_{max} plasmatiques d'eltrombopag. En revanche, l'administration d'eltrombopag 2 heures avant ou 4 heures après un repas riche en calcium ou pauvre en calcium [< 50 mg de calcium] n'a pas altéré, de manière cliniquement significative, l'exposition plasmatique en eltrombopag (voir rubriques 4.2).

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag sous forme de comprimé au cours d'un petit-déjeuner standard riche en calories et en graisses, comprenant des produits laitiers, a entraîné une diminution de l' $ASC_{0-\infty}$ plasmatique moyenne de 59% et de la C_{max} moyenne plasmatique d'eltrombopag de 65%.

L'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable avec un repas riche en calcium, modéré en graisses et modéré en calories a réduit de 75 % l' $ASC_{0-\infty}$ plasmatique moyenne de l'eltrombopag et la C_{max} plasmatique moyenne de 79 %. Cette diminution de l'exposition a été atténuée lorsqu'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable a été administrée 2 heures avant un repas riche en calcium (l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne était diminuée de 20 % et la C_{max} moyenne de 14 %).

Une alimentation pauvre en calcium (< 50 mg de calcium) notamment constituée de fruits, de jambon maigre, de bœuf et de jus de fruits non enrichis (pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés), de lait de soja non enrichi et de céréales non enrichies n'a pas eu d'impact significatif sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de la teneur en calories et en graisses (voir rubriques 4.2 et 4.5).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation d'eltrombopag chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu.

Revolade n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Revolade n'est pas recommandé chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

L'excrétion d'eltrombopag/de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue. Des études chez l'animal ont montré qu'eltrombopag était susceptible d'être excrété dans le lait maternel (voir rubrique 5.3) ; par conséquent, le risque chez l'enfant allaité ne peut être exclu. Une décision doit être prise entre interrompre l'allaitement ou interrompre/ s'abstenir du traitement avec Revolade en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

La fertilité n'a pas été affectée chez les rats mâles et femelles à des expositions qui étaient comparables à l'exposition humaine. Cependant un risque chez l'Homme ne peut être exclu (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Eltrombopag a un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il faut tenir compte de l'état clinique du patient et du profil des effets indésirables d'eltrombopag, incluant des sensations vertigineuses et un manque de vigilance, lors de l'évaluation de la capacité du patient à effectuer des tâches qui requièrent des aptitudes de jugement, motrices ou cognitives.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Thrombopénie immunologique chez les patients adultes et pédiatriques

La sécurité de Revolade a été étudiée chez des patients adultes (N=763) dans des études poolées, contrôlées *versus* placebo, en double-aveugle, TRA100773A et B, TRA102537 (RAISE) et TRA113765, dans lesquelles 403 patients ont été exposés à Revolade et 179 patients au placebo, ainsi que les données des études en ouvert terminées (N=360) TRA108057 (REPEAT), TRA105325 (EXTEND) et TRA112940 (voir rubrique 5.1). Les patients ont reçu le médicament jusqu'à 8 ans (dans EXTEND). Les effets indésirables graves les plus importants étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : nausées, diarrhée, augmentation des alanine aminotransférases et douleur dorsale.

La sécurité de Revolade dans la population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans) précédemment traitée pour une TI a été démontrée dans deux études (N=171) (voir rubrique 5.1). PETIT2 (TRA115450) était une étude en deux phases, une en double-aveugle et une en ouvert, randomisée et contrôlée *versus* placebo. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2/1 et ont reçu Revolade (n=63) ou du placebo (n=29) jusqu'à 13 semaines pendant la période randomisée de l'étude. PETIT (TRA108062) était une étude en trois phases, échelonnées en cohortes, en ouvert, en double-aveugle, randomisée et contrôlée *versus* placebo. Les patients étaient randomisés selon un ratio 2 :1 et ont reçu Revolade (n=44) ou du placebo (n=21) jusqu'à 7 semaines. Le profil des effets indésirables était comparable à celui observé chez les adultes avec quelques effets indésirables supplémentaires marqués ♦ dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables les plus fréquents dans la population pédiatrique ayant une TI âgée de 1 an et plus (supérieur ou égal à 3% et supérieur au placebo) étaient : infection des voies respiratoires hautes, rhinopharyngite, toux, pyrexie, douleur abdominale, douleur oropharyngée, douleur dentaire et rhinorrhée.

Thrombopénie associée à l'hépatite C (VHC) chez les patients adultes

ENABLE 1 (TPL103922 n=716, 715 traités par eltrombopag) et ENABLE 2 (TPL108390 n=805) étaient des études randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo, multicentriques, étudiant l'efficacité et la sécurité de Revolade chez les patients atteints d'une thrombopénie associée à une infection au VHC et qui étaient éligibles à l'initiation d'une thérapie antivirale. Dans ces études VHC, la population prise en compte pour l'évaluation de la sécurité comprenait tous les patients randomisés qui recevaient le médicament de l'étude en double-aveugle lors de la partie 2 de ENABLE 1 (traitement par Revolade n=450, traitement par placebo n=232) et ENABLE 2 (traitement par Revolade n=506, traitement par placebo n=252). Les patients étaient analysés selon le traitement reçu (population totale de sécurité dans les études en double aveugle, Revolade n=955 et placebo n=484). Les effets indésirables graves les plus importants identifiés étaient hépatotoxicité et événements thrombotiques/thrombo-emboliques. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients incluaient : céphalées, anémie, diminution de l'appétit, toux, nausées, diarrhée, hyperbilirubinémie, alopecie, prurit, myalgie, pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons et œdème.

Aplasie médullaire sévère chez les patients adultes

Dans l'aplasie médullaire sévère, la sécurité de Revolade a été évaluée dans une étude, en ouvert, comportant un seul bras (N=43) dans laquelle 11 patients (26%) ont été traités pendant >6 mois et 7 patients (16%) ont été traités pendant >1 an (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables graves les plus importants étaient neutropénie fébrile et sepsis/infection. Les effets indésirables les plus fréquents observés chez au moins 10% des patients ont inclus céphalées, sensations vertigineuses, toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée, nausées, diarrhée, douleur abdominale, augmentation des transaminases, arthralgie, douleur dans les extrémités, spasmes musculaires, fatigue et pyrexie.

Résumé des effets indésirables

Les événements indésirables des études dans la TI de l'adulte (N =763), dans la TI de l'enfant (N =171), dans le VHC (N = 1 520), dans l'AMS (N=43) et dans les notifications post-commercialisation sont listés ci-dessous, selon les classes d'organe et fréquences MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. La catégorie de fréquence correspondant à chaque effet indésirable repose sur la convention suivante (CIOMS III) : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Population des études dans la TI

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Rhinopharyngite *, infection des voies aériennes supérieures*
	Fréquent	Pharyngite, grippe, herpès buccal, pneumonie, sinusite, angine, infections de l'appareil respiratoire, gingivite
	Peu fréquent	Infection cutanée
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent	Cancer rectosigmoïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Anémie, hyperéosinophilie, hyperleucocytose, thrombopénie, hémoglobine diminuée, globules blancs diminués
	Peu fréquent	Anisocytose, anémie hémolytique, myélocytose, numération de polynucléaires neutrophiles augmentée, présence de myélocytes, numération plaquettaire augmentée, hémoglobine augmentée

Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hypokaliémie, diminution de l'appétit, augmentation de l'uricémie
	Peu fréquent	Anorexie, goutte, hypocalcémie
Affections psychiatriques	Fréquent	Trouble du sommeil, dépression
	Peu fréquent	Apathie, humeur modifiée, état larmoyant
Affections du système nerveux	Fréquent	Paresthésie, hypoesthésie, somnolence, migraine
	Peu fréquent	Tremblements, troubles de l'équilibre, dysesthésie, hémiparésie, migraine avec aura, neuropathie périphérique, neuropathie sensitive périphérique, troubles de la parole, neuropathie toxique, céphalées vasculaires
Affections oculaires	Fréquent	Sécheresse oculaire, vision floue, douleur oculaire, baisse de l'acuité visuelle
	Peu fréquent	Opacité lenticulaire, astigmatisme, cataracte corticale, augmentation lacrymale, hémorragie rétinienne, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, troubles de la vision, examens de l'acuité visuelle anormaux, blépharite, kératoconjonctivite sèche
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Douleur auriculaire, vertige
Affections cardiaques	Peu fréquent	Tachycardie, infarctus aigu du myocarde, troubles cardiovasculaires, cyanose, tachycardie sinusale, intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme
Affections vasculaires	Fréquent	Thrombose veineuse profonde, hématome, bouffée de chaleur
	Peu fréquent	Embolie, thrombophlébite superficielle, bouffée congestive
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux ♦
	Fréquent	Douleur oropharyngée♦, rhinorrhée♦
	Peu fréquent	Embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, inconfort nasal, bulles oropharyngées, troubles des sinus, syndrome d'apnée du sommeil
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, diarrhées
	Fréquent	Ulcération buccale, douleur dentaire♦, vomissements, douleur abdominale*, hémorragies buccales, flatulence * Très fréquent dans la TI de l'enfant
	Peu fréquent	Sécheresse buccale, glossodynie, abdomen sensible, selles décolorées, intoxication alimentaire, selles fréquentes, hématomèse, gêne buccale
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation de l'alanine aminotransférase†
	Fréquent	Augmentation de l'aspartate aminotransférase†, hyperbilirubinémie, fonction hépatique anormale
	Peu fréquent	Cholestase, lésion hépatique, hépatite, lésion hépatique d'origine médicamenteuse
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Eruption cutanée, alopécie, hyperhidrose, prurit généralisé, pétéchie
	Peu fréquent	Urticaire, dermatose, sueur froide, érythème, mélanose, troubles de la pigmentation, altération de la couleur cutanée, exfoliation cutanée

Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Douleur dorsale
	Fréquent	Myalgie, spasme musculaire, douleurs musculo-squelettiques, douleur osseuse
	Peu fréquent	Faiblesse musculaire
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Protéinurie, augmentation de la créatininémie, microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale [‡]
	Peu fréquent	Insuffisance rénale, leucocyturie, néphropathie lupique, nycturie, augmentation de l'urémie, augmentation du ratio protéine/créatinine dans l'urine
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent	Ménorragie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Pyrexie *, douleur thoracique, asthénie * Très fréquent dans la TI de l'enfant
	Peu fréquent	Sensation de chaleur, hémorragie d'un vaisseau au site de ponction, sensation de nervosité, inflammation des plaies, malaise, sensation de corps étranger
Investigations	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sériques
	Peu fréquent	Augmentation de l'albuminémie, augmentation des protéines totales, diminution de l'albuminémie, augmentation du pH urinaire
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Peu fréquent	Brûlure solaire

* Effets indésirables supplémentaires observés dans les études pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans).

† Des augmentations des alanine aminotransférases et des aspartate aminotransférases peuvent survenir simultanément, mais à des fréquences plus faibles.

‡ Terme groupé avec les termes préférés atteinte rénale aigue et insuffisance rénale

Population des études dans le VHC (en association avec un traitement antiviral par interféron et ribavirine)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection urinaire, infection des voies aériennes supérieures, bronchite, rhinopharyngite, grippe, herpès buccal
	Peu fréquent	Gastro-entérite, pharyngite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent	Tumeur hépatique maligne
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Lymphopénie
	Peu fréquent	Anémie hémolytique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
	Fréquent	Hyperglycémie, perte pondérale anormale
Affections psychiatriques	Fréquent	Dépression, anxiété, troubles du sommeil
	Peu fréquent	Etat confusionnel, agitation

Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses, troubles de l'attention, dysgueusie, encéphalopathie hépatique, léthargie, atteinte de la mémoire, paresthésie
Affections oculaires	Fréquent	Cataracte, exsudats rétiniens, sécheresse oculaire, ictère oculaire, hémorragie rétinienne
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Fréquent	Vertige
Affections cardiaques	Fréquent	Palpitations
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux
	Fréquent	Dyspnée, douleur oropharyngée, dyspnée d'effort, toux productive
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées, diarrhée
	Fréquent	Vomissements, ascites, douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, sécheresse buccale, constipation, distension abdominale, douleurs dentaires, stomatite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, abdomen sensible, varices œsophagiennes
	Peu fréquent	Hémorragies des varices œsophagiennes, gastrite, stomatite aphteuse
Affections hépatobiliaires	Fréquent	Hyperbilirubinémie, ictère, lésion hépatique d'origine médicamenteuse
	Peu fréquent	Thrombose veineuse portale, défaillance hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Prurit
	Fréquent	Eruption cutanée, sécheresse cutanée, eczéma, éruption cutanée prurigineuse, érythème, hyperhidrose, prurit généralisé, alopecie
	Peu fréquent	Lésions cutanées, altération de la couleur cutanée, hyperpigmentation cutanée, sueurs nocturnes
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Myalgie
	Fréquent	Arthralgie, spasmes musculaires, douleur dorsale, douleurs des extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleur osseuse
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale †, dysurie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie, fatigue, syndrome grippal, asthénie, frissons
	Fréquent	Irritabilité, douleur, malaise, réaction au site d'injection, douleur thoracique non cardiaque, œdème, œdème périphérique
	Peu fréquent	Prurit au site d'injection, éruption au site d'injection, gêne au niveau thoracique
Investigations	Fréquent	Augmentation de la bilirubinémie, perte de poids, globules blancs diminués, hémoglobine diminuée, numération de polynucléaires neutrophiles diminuée, augmentation de l'INR (« International Normalised Ratio »), temps de céphaline activée prolongé, augmentation du glucose dans le sang, diminution de l'albuminémie
	Peu fréquent	Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme

† Terme groupé avec les termes préférés oligurie, atteinte rénale et insuffisance rénale

Population des études dans l'AMS

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effet indésirable
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Neutropénie, infarctus splénique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Surcharge en fer, diminution de l'appétit, hypoglycémie, augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques	Fréquent	Anxiété, dépression
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées, sensations vertigineuses
	Fréquent	Syncope
Affections oculaires	Fréquent	Sécheresse oculaire, cataracte, ictère oculaire, vision floue, troubles de la vision, corps flottants vitréens
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent	Toux, douleur oropharyngée, rhinorrhée
	Fréquent	Epistaxis
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée, nausées, saignement gingival, douleur abdominale
	Fréquent	Vésicule sur la muqueuse buccale, douleur buccale, vomissements, gêne abdominale, constipation, distension abdominale, dysphagie, selles décolorées, gonflement de la langue, troubles de la motilité gastro-intestinale, flatulence
Affections hépatobiliaires	Très fréquent	Augmentation des transaminases
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine sanguine (hyperbilirubinémie), ictère
	Fréquence indéterminée	Lésion hépatique d'origine médicamenteuse* *Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ont été rapportés chez des patients ayant une TI et infectés par le VHC
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Pétéchies, éruption cutanée, prurit, urticaire, lésions cutanées, éruption maculeuse
	Fréquence indéterminée	Altération de la couleur cutanée, hyperpigmentation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Arthralgie, douleurs des extrémités, spasmes musculaires
	Fréquent	Douleur dorsale, myalgie, douleur osseuse
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquent	Chromaturie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, pyrexie, frissons
	Fréquent	Asthénie, œdème périphérique, malaise
Investigations	Fréquent	Augmentation des CPK (créatine phosphokinase)

Description de certains effets indésirables

Événements thrombotiques/thrombo-emboliques (ETE)

Dans 3 études cliniques contrôlées et 2 études cliniques non contrôlées, parmi les patients adultes ayant une TI recevant eltrombopag (n=446), 17 patients ont présenté un total de 19 ETE, qui ont inclus (par ordre décroissant d'incidence) : thromboses veineuses profondes (n=6), embolies pulmonaires (n=6), infarctus aigu du myocarde (n=2), accidents vasculaires cérébraux (n=2), embolies (n=1) (voir rubrique 4.4).

Dans une étude contrôlée *versus* placebo (n=288, population évaluable pour la tolérance), après 2 semaines de traitement dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs, 6 des 143 patients adultes (4%) ayant une maladie hépatique chronique et recevant eltrombopag ont présenté 7 ETE du système veineux portal et 2 des 145 patients (1%) du groupe placebo ont présenté 3 ETE. Cinq des 6 patients traités par eltrombopag ont présenté un ETE à un taux de plaquettes >200 000/ μ l.

Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les patients ayant présenté un ETE, à l'exception d'un taux de plaquettes $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ (voir rubrique 4.4).

Dans les études contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC (n=1 439), 38 des 955 patients (4%) traités par eltrombopag ont présenté un ETE et 6 des 484 patients (1 %) du groupe placebo ont présenté un ETE. La thrombose veineuse portale était l'ETE le plus fréquent dans les deux groupes de traitement (2% chez les patients traités par eltrombopag *versus* < 1% pour le placebo) (voir rubrique 4.4). Les patients ayant un taux d'albumine bas ($\leq 35\ \text{g/l}$) ou un score MELD ≥ 10 avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport à ceux ayant des taux plus élevés d'albumine ; les patients âgés de ≥ 60 ans avaient un risque 2 fois plus élevé d'ETE par rapport aux patients plus jeunes.

Décompensation hépatique (utilisation avec l'interféron)

Les patients ayant une infection chronique par le VHC et atteints de cirrhose peuvent être à risque de décompensation hépatique lorsqu'ils reçoivent un traitement par interféron alfa. Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients thrombopéniques infectés par le VHC, une décompensation hépatique (ascites, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse, péritonite bactérienne spontanée) a été rapportée plus fréquemment dans le bras eltrombopag (11%) que dans le bras placebo (6%). Chez les patients ayant un taux d'albumine bas ($\leq 35\ \text{g/l}$) ou un score « MELD » ≥ 10 à l'initiation, il y avait un risque 3 fois plus élevé de décompensation hépatique et une augmentation du risque d'événement indésirable d'issue fatale par rapport aux patients avec une maladie hépatique moins avancée. Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après avoir évalué attentivement les bénéfices attendus par rapport aux risques. Les patients présentant ces caractéristiques doivent être étroitement surveillés par rapport aux signes et symptômes de décompensation hépatique (voir rubrique 4.4).

Hépatotoxicité

Dans les études cliniques contrôlées dans la TI avec eltrombopag, des augmentations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine sérique ont été observées (voir rubrique 4.4).

Ces augmentations étaient pour la plupart légères à modérées (Grade 1-2), réversible, et n'étaient accompagnées d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée. Au cours des 3 études contrôlées, *versus* placebo dans la TI de l'adulte, 1 patient dans le groupe placebo et 1 patient dans le groupe eltrombopag ont présenté une anomalie de Grade 4 des tests hépatiques. Dans deux études contrôlées *versus* placebo chez des patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) ayant une TI, un taux d'ALAT $\geq 3 \times \text{LSN}$ a été rapporté chez 4,7% et 0% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo.

Dans 2 études cliniques contrôlées chez les patients infectés par le VHC, des taux d'ALAT ou ASAT $\geq 3 \times \text{LSN}$ ont été rapportés chez 34% et 38% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo. La plupart des patients recevant eltrombopag en association avec peginterféron/ribavirine présenteront une hyperbilirubinémie indirecte. De façon globale, un taux de bilirubine totale $\geq 1,5 \times \text{LSN}$ a été rapporté chez 76% et 50% des patients respectivement dans les groupes eltrombopag et placebo.

Dans une étude de phase II, comportant un seul bras, en monothérapie, dans l'AMS réfractaire, des ALAT ou ASAT $> 3 \times \text{LSN}$ simultanément avec une bilirubine totale (indirecte) $> 1,5 \times \text{LSN}$ ont été rapportées chez 5% des patients. Une bilirubine totale $> 1,5 \times \text{LSN}$ a eu lieu chez 14% des patients.

Thrombopénie après arrêt du traitement

Dans les 3 études cliniques contrôlées dans la TI, des diminutions transitoires des taux de plaquettes à des valeurs inférieures à celles à l'inclusion ont été observées respectivement dans 8% et 8% des groupes eltrombopag et placebo après arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

Au cours du programme clinique, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Chez un petit nombre de patients ayant une TI, le traitement par eltrombopag a été arrêté en raison de la réticuline dans la moelle osseuse (voir rubrique 4.4).

Anomalies cytogénétiques

Dans l'étude de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag avec une dose de départ de 50 mg/jour (augmentation toutes les 2 semaines jusqu'à un maximum de 150 mg/jour) (ELT112523), l'incidence de nouvelles anomalies cytogénétiques a été observée chez 17,1% des patients adultes [7/41 (parmi lesquels 4 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique dans l'étude était de 2,9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II dans l'AMS réfractaire avec l'eltrombopag à une dose de 150 mg/jour (avec des modifications relatives à l'âge ou l'origine ethnique tel qu'indiqué) (ELT116826), l'incidence des anomalies cytogénétiques nouvelles a été observée chez 22,6% des patients adultes [7/31 (parmi lesquels 3 d'entre eux présentaient des modifications du chromosome 7)]. Les 7 patients avaient une cytogénétique normale à l'inclusion. Six patients ont eu des anomalies cytogénétiques au 3^{ème} mois du traitement par eltrombopag et un patient a eu des anomalies cytogénétiques au 6^{ème} mois.

Hémopathies malignes

Dans l'étude, en ouvert, comportant un seul bras dans l'AMS, un SMD a été diagnostiqué chez trois patients (7%) à la suite du traitement par eltrombopag. Dans les deux études en cours (ELT116826 et ELT116643), 1/28 patients (4%) et 1/62 patients (2%) ont été diagnostiqués avec un SMD ou une LAM, dans chaque étude.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

En cas de survenue d'un surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thrombo-emboliques. En cas de surdosage, l'administration par voie orale d'une préparation contenant un cation métallique telle qu'une préparation à base de calcium, d'aluminium ou de magnésium, doit être envisagée afin de chélater eltrombopag et d'en limiter ainsi l'absorption. Le taux plaquettaire devra être attentivement surveillé. Le traitement par eltrombopag devra être réintroduit conformément aux recommandations de posologie et d'administration (voir rubrique 4.2).

Dans les études cliniques, un cas de surdosage a été rapporté chez un patient ayant ingéré 5 000 mg d'eltrombopag. Les effets indésirables rapportés ont inclus une éruption cutanée légère, une bradycardie transitoire, une augmentation des taux d'ALAT et d'ASAT et une fatigue. Les enzymes hépatiques mesurées entre le 2^{ème} et le 18^{ème} jour suivant l'ingestion ont atteint des taux maximum de 1,6 fois la limite supérieure de la normale d'ASAT, 3,9 fois la limite supérieure de la normale d'ALAT et 2,4 fois la limite supérieure de la normale de bilirubine totale. Dix-huit jours après l'ingestion, le taux de plaquettes était de 672 000/ μ l, sachant que le taux plaquettaire maximal atteint a été de 929 000/ μ l. Tous les événements se sont résolus sans séquelle après le traitement.

Eltrombopag n'étant pas excrété de manière significative par le rein et étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il n'est pas attendu que l'hémodialyse soit une méthode efficace permettant d'augmenter l'élimination d'eltrombopag.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques,
Code ATC : B02BX 05

Mécanisme d'action

La TPO est la cytokine principale impliquée dans la régulation de la mégacaryopoïèse et dans la production plaquettaire, et est le ligand endogène du TPO-R. Eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain et initie des cascades de signalisation similaires mais non identiques à celles de la thrombopoïétine endogène (TPO), induisant la prolifération et la différenciation à partir des précurseurs de la moelle osseuse.

Efficacité et sécurité cliniques

Etudes dans la thrombopénie immunologique (TI) (primaire)

Deux études randomisées de phase III, double aveugle, contrôlées *versus* placebo RAISE (TRA102537) et TRA100773B et deux études en ouvert REPEAT (TRA108057) et EXTEND (TRA105325) ont évalué la sécurité et l'efficacité d'eltrombopag chez des patients adultes préalablement traités pour une TI. Au total, eltrombopag a été administré pendant au moins 6 mois à 277 patients présentant une TI et pendant au moins 1 an à 202 patients.

Etudes en double aveugle, contrôlées versus placebo

RAISE : 197 patients présentant une TI ont été randomisés 2:1, eltrombopag (n=135) et placebo (n=62), et la randomisation a été stratifiée sur la base du statut de splénectomie, de l'utilisation de médicaments pour la TI à l'inclusion et du taux initial de plaquettes. La dose d'eltrombopag a été adaptée au cours de la période de 6 mois de traitement sur la base des taux individuels de plaquettes. Tous les patients ont commencé le traitement par eltrombopag à 50 mg. Du Jour 29 à la fin du traitement, 15 à 28% des patients traités par eltrombopag ont été maintenus à ≤ 25 mg et 29 à 53% ont reçu 75 mg.

De plus, les patients pouvaient réduire les médicaments concomitants pour la TI et recevoir des traitements de secours selon les pratiques médicales standard. Plus de la moitié des patients dans chaque groupe ont eu au moins 3 traitements antérieurs de la TI et 36% ont eu auparavant une splénectomie.

Les taux médians plaquettaires initiaux étaient de 16 000/ μ l pour les deux groupes de traitement. Dans le groupe eltrombopag, les taux plaquettaires médians étaient maintenus au dessus de 50 000/ μ l à toutes les visites à partir de Jour 15 et durant le traitement. En revanche, les taux médians plaquettaires dans le groupe placebo étaient restés < 30 000/ μ l tout au long de l'étude.

Pendant la période de 6 mois de traitement, une réponse plaquettaire entre 50 000 et 400 000/ μ l, a été atteinte en l'absence de traitement de secours, par un nombre significativement plus élevé de patients dans le groupe traité par eltrombopag, $p < 0,001$. Après 6 semaines de traitement, 54% des patients traités par eltrombopag et 13% des patients traités avec le placebo ont atteint ce niveau de réponse. Tout au long de l'étude une réponse plaquettaire similaire a été maintenue, avec 52% des patients répondeurs à la fin de la période de 6 mois de traitement dans le groupe eltrombopag et 16% des patients dans le groupe placebo.

Tableau 4 Résultats d'efficacité selon les critères secondaires de RAISE

	Eltrombopag N=135	Placebo N=62
Principaux critères secondaires d'évaluation		
Nombre de semaines cumulatives avec des taux plaquettaires $\geq 50\ 000$ - $400\ 000\ \mu\text{l}$, Moyenne (SD)	11,3 (9,46)	2,4 (5,95)
Patients avec $\geq 75\%$ des évaluations dans les valeurs cibles (de $50\ 000$ à $400\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	51 (38)	4 (7)
Valeur du p ^a	<0,001	
Patients avec survenue de saignement (Grades OMS 1-4) à n'importe quel moment durant les 6 mois, n (%)	106 (79)	56 (93)
Valeur du p ^a	0,012	
Patients avec survenue de saignement (Grades OMS 2-4) à n'importe quel moment durant les 6 mois, n (%)	44 (33)	32 (53)
Valeur du p ^a	0,002	
Patients ayant eu recours à un traitement de secours, n (%)	24 (18)	25 (40)
Valeur du p ^a	0,001	
Patients recevant un traitement pour la TI à l'inclusion (n)	63	31
Patients ayant tenté de réduire ou d'arrêter des traitements de la TI au moment de l'inclusion, n (%) ^b	37 (59)	10 (32)
Valeur du p ^a	0,016	

a Modèle de régression logistique ajustée sur des variables de stratification de la randomisation

b 21 des 63 (33%) patients traités par eltrombopag et prenant un médicament pour la TI à l'inclusion ont définitivement arrêté tous les médicaments initiaux pour la TI.

A l'inclusion, plus de 70% des patients présentant une TI dans chaque groupe de traitement ont rapporté un saignement (Grades OMS 1-4) et plus de 20% ont rapporté un saignement cliniquement significatif (Grades OMS 2-4) respectivement. La proportion des patients traités par eltrombopag, tout saignement confondu (Grades 1-4) et saignement cliniquement significatif (Grades 2-4) a été réduite par rapport à l'inclusion d'approximativement 50% du Jour 15 à la fin du traitement tout au long de la période de traitement de 6 mois.

TRA100773B : Le critère principal d'efficacité a été la proportion des répondeurs, défini comme les patients présentant une TI et qui ont eu une augmentation des taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à Jour 43 à partir d'un niveau initial $< 30\ 000/\mu\text{l}$; les patients qui ont arrêté prématurément l'étude en raison d'un taux plaquettaire $> 200\ 000/\mu\text{l}$ ont été considérés répondeurs, ceux qui ont arrêté pour toute autre raison ont été considérés comme non répondeurs quel que soit le taux plaquettaire. Un total de 114 patients ayant une TI préalablement traité ont été randomisés selon un rapport 2:1 eltrombopag (n=76) et placebo (n=38).

Tableau 5 Résultats d'efficacité de TRA100773B

	Eltrombopag N=74	Placebo N=38
Critère principal d'évaluation		
Eligible pour une analyse de l'efficacité, n	73	37
Patients avec un taux de plaquettes $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ après 42 jours de traitement (comparé au taux initial $< 30\ 000/\mu\text{l}$), n (%)	43 (59)	6 (16)
Valeur du p ^a	<0,001	
Critère secondaire d'évaluation		
Patients avec une évaluation pour un saignement à Jour 43, n	51	30
Saignements (Grades OMS 1-4) n (%)	20 (39)	18 (60)
Valeur du p ^a	0,029	

a Modèle de régression logistique ajustée sur des variables de stratification de la randomisation

Dans les deux études RAISE et TRA100773B, la réponse à eltrombopag par rapport au placebo a été similaire indépendamment de l'utilisation de médicaments concomitants pour la TI, du statut vis-à-vis de la splénectomie et du taux initial de plaquettes ($\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, $> 15\ 000/\mu\text{l}$) à la randomisation.

Dans les études RAISE et TRA100773B, dans le sous-groupe de patients présentant une TI avec un taux initial de plaquettes $\leq 15\ 000/\mu\text{l}$, le taux plaquettaire médian n'a pas atteint le niveau cible ($> 50\ 000/\mu\text{l}$), alors que dans les deux études, une réponse a été obtenue chez 43% de ces patients traités par eltrombopag, après 6 semaines de traitement. De plus, dans l'étude RAISE, 42% des patients ayant un taux initial de plaquettes $< 15\ 000/\mu\text{l}$ et traités par eltrombopag ont répondu à la fin d'une période de 6 mois de traitement. Dans l'étude RAISE, 42 à 60 % des patients traités par eltrombopag ont reçu 75 mg du Jour 29 à la fin du traitement.

Une étude en ouvert à doses répétées (3 cycles de 6 semaines de traitement, suivi par 4 semaines sans traitement) n'a montré aucune perte de réponse suite à l'utilisation épisodique d'eltrombopag lors de cycles multiples.

Eltrombopag a été administré à 302 patients présentant une TI dans l'étude d'extension en ouvert EXTEND (TRA105325), 218 patients ont terminé une année de traitement, 180 ont terminé 2 années, 107 ont terminé 3 années, 75 ont terminé 4 années, 34 ont terminé 5 années et 18 ont terminé 6 années. Le taux initial médian de plaquettes a été de $19\ 000/\mu\text{l}$ avant l'administration d'eltrombopag. Les taux médians de plaquettes à 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7 années de l'étude ont été respectivement $85\ 000/\mu\text{l}$, $85\ 000/\mu\text{l}$, $105\ 000/\mu\text{l}$, $64\ 000/\mu\text{l}$, $75\ 000/\mu\text{l}$, $119\ 000/\mu\text{l}$ et $76\ 000/\mu\text{l}$.

Les études cliniques comparant l'eltrombopag aux autres options thérapeutiques (par ex, la splénectomie) n'ont pas été réalisées. La sécurité à long terme de l'eltrombopag doit être prise en compte avant de démarrer le traitement.

Population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans)

La sécurité et l'efficacité d'eltrombopag chez les patients pédiatriques ont été évaluées dans deux études.

TRA115450 (PETIT2) : Le critère principal d'évaluation était une réponse maintenue, définie comme étant la proportion de patients recevant de l'eltrombopag, par rapport au placebo, et ayant atteint un taux plaquettaire $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins 6 semaines sur 8 (en l'absence de traitement de secours), entre les semaines 5 à 12 pendant la période randomisée en double aveugle. Les patients avaient été diagnostiqués comme ayant une TI chronique depuis au moins 1 an et étaient réfractaires ou en récurrence après au moins un traitement antérieur pour la TI ou avaient arrêté leurs autres traitements pour la TI pour une raison médicale et avaient un taux plaquettaire $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Quarante-deux patients ont été randomisés par stratification en trois cohortes d'âge (2:1) pour l'eltrombopag (n=63) ou le placebo (n=29). La dose d'eltrombopag pouvait être ajustée en fonction des taux plaquettaires individuels.

Globalement, une proportion significativement supérieure de patients sous eltrombopag (40%) ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport aux patients sous placebo (3%) (Odds Ratio: 18,0 [IC 95% : 2,3 ; 140,9] p < 0,001), proportion qui était similaire dans les trois cohortes d'âge (Tableau 6).

Tableau 6 Taux de réponse plaquettaire maintenue par cohorte d'âge chez les patients pédiatriques ayant une TI chronique

	Eltrombopag n/N (%) [IC 95%]	Placebo n/N (%) [IC 95%]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	9/23 (39%) [20% ; 61%]	1/10 (10%) [0% ; 45%]
Cohorte 2 (6 à 11 ans)	11/26 (42%) [23% ; 63%]	0/13 (0%) [NA]
Cohorte 3 (1 à 5 ans)	5/14 (36%) [13% ; 65%]	0/6 (0%) [NA]

Statistiquement moins de patients sous eltrombopag ont nécessité un traitement de secours pendant la période randomisée par rapport aux patients sous placebo (19% [12/63] vs. 24% [7/29], p = 0,032).

À l'inclusion, 71% des patients dans le groupe eltrombopag et 69% dans le groupe placebo ont rapporté un saignement (Grades OMS 1-4). À la Semaine 12, la proportion de patients sous eltrombopag rapportant un saignement avait diminué de moitié par rapport à l'inclusion (36%). Par comparaison, à la Semaine 12, 55% de patients sous placebo rapportaient un saignement.

Les patients étaient autorisés à réduire ou arrêter le traitement de la TI à l'inclusion seulement pendant la phase en ouvert de l'étude et 53% (8/15) des patients ont été en mesure de réduire (n=1) ou d'arrêter (n=7) le traitement de la TI à l'inclusion, principalement des corticoïdes, sans nécessiter de traitement de secours.

TRA108062 (PETIT) : le critère principal d'évaluation était la proportion de patients ayant obtenu des taux plaquettaires $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ au moins une fois entre les semaines 1 et 6 de la période randomisée. Les patients avaient été diagnostiqués d'une TI depuis au moins 6 mois et étaient réfractaires ou avaient récidivé après au moins un traitement antérieur de la TI avec un taux plaquettaire $< 30\ 000/\mu\text{l}$ (n=67). Pendant la période randomisée de l'étude, les patients étaient randomisés par stratification dans trois cohortes d'âge (2:1) pour l'eltrombopag (n=45) ou le placebo (n=22). La dose d'eltrombopag pouvait être ajustée en fonction du taux plaquettaire individuel.

Globalement, une proportion significativement supérieure de patients sous eltrombopag (62%) ont atteint le critère principal d'évaluation par rapport aux patients sous placebo (32%) (Odds Ratio: 4,3 [IC 95% : 1,4 ; 13,3] p = 0,011).

La réponse maintenue a été observée chez 50% des répondeurs initiaux pendant 20 semaines sur les 24 semaines dans l'étude PETIT 2 et pendant 15 semaines sur les 24 semaines dans l'étude PETIT.

Etudes dans la thrombopénie associée à l'hépatite C chronique

L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag dans le traitement de la thrombopénie chez les patients ayant une infection par le VHC ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo. Dans ENABLE 1, le peginterféron alfa-2a et la ribavirine étaient utilisés comme traitement antiviral, et dans ENABLE 2, le peginterféron alfa-2b et la ribavirine étaient utilisés. Les patients n'ont pas reçu d'agents antiviraux à action directe. Dans les deux études, les patients ayant un taux de plaquettes $<75\ 000/\mu\text{l}$ ont été inclus et une stratification en fonction du taux plaquettaire ($<50\ 000/\mu\text{l}$ et de $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à $<75\ 000/\mu\text{l}$), de la charge virale à l'inclusion (ARN du VHC $<800\ 000\ \text{UI/ml}$ et $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$), et du génotype du VHC (génotype 2/3 et génotype 1/4/6) a été effectuée.

Les caractéristiques des malades à l'inclusion étaient similaires dans les deux études et étaient celles attendues d'une population de patients infectés par le VHC avec une cirrhose compensée. La majorité des patients étaient infectés par un VHC de génotype 1 (64%) et avaient une fibrose en pont/cirrhose. Trente et un pour cent des patients avaient précédemment été traités avec des traitements contre le VHC, principalement l'interféron pégylé associé à la ribavirine. Le taux initial médian de plaquettes était de $59\ 500/\mu\text{l}$ dans les deux groupes de traitement : 0,8%, 28% et 72% des patients inclus avaient respectivement une numération plaquettaire $<20\ 000/\mu\text{l}$, $<50\ 000/\mu\text{l}$ et $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$.

Les études consistaient en deux phases : une phase préalable au traitement antiviral et une phase de traitement antiviral. Dans la phase préalable au traitement antiviral, les patients ont reçu eltrombopag en ouvert afin d'augmenter le taux de plaquettes $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 1 et $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ pour ENABLE 2. Le temps médian pour obtenir le taux cible de plaquettes $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ou $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2) a été de 2 semaines.

Le critère d'efficacité principal pour les deux études était une réponse virologique soutenue (RVS), définie comme le pourcentage de patients sans ARN-VHC détectable à 24 semaines après la fin de la période prévue de traitement.

Dans les deux études dans le VHC, une proportion significativement plus élevée de patients traités par eltrombopag (n=201, 21%) a obtenu une RVS par rapport à ceux ayant reçu le placebo (n=65, 13%) (voir Tableau 7). L'amélioration de la proportion de patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était constante dans tous les sous-groupes des strates de randomisation (taux plaquettaire initial ($<50\ 000$ *versus* $>50\ 000$), charge virale ($<800\ 000\ \text{UI/ml}$ *versus* $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) et génotype (2/3 *versus* 1/4/6)).

Tableau 7 Réponse virologique chez les patients infectés par le VHC dans ENABLE 1 et ENABLE 2

	Données poolées		ENABLE 1 ^a		ENABLE 2 ^b	
Patients ayant obtenu un taux plaquettaire cible et ayant initié un traitement antiviral ^c	1439/1520 (95%)		680/715 (95%)		759/805 (94%)	
	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo	Eltrombopag	Placebo
Nombre total de patients inclus dans la phase de traitement antiviral	n=956	n=485	n=450	n=232	n=506	n=253
	% de patients ayant obtenu une réponse virologique					
RVS globale ^d	21	13	23	14	19	13
<i>Génotype de l'ARN VHC</i>						
Génotype 2/3	35	25	35	24	34	25
Génotype 1/4/6 ^e	15	8	18	10	13	7
<i>Taux d'albumine</i> ^f						
≤35g/l	11	8				
>35g/l	25	16				
<i>Score MELD</i> ^f						
≥10	18	10				
<10	23	17				

- a Eltrombopag administré en association avec peginterféron alfa-2a (180 µg une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1 200 mg par jour par voie orale en 2 doses séparées)
- b Eltrombopag administré en association avec peginterféron alfa-2b (1,5 µg/kg une fois par semaine pendant 48 semaines pour les génotypes 1/4/6 ; 24 semaines pour les génotypes 2/3) + ribavirine (800 à 1 400 mg par voie orale en 2 doses séparées)
- c Le taux de plaquettes cible était ≥90 000/µl pour ENABLE 1 et ≥100 000/µl pour ENABLE 2. Pour ENABLE 1, 682 patients ont été randomisés dans la phase de traitement antiviral ; cependant 2 patients ont ensuite retiré leur consentement avant de recevoir le traitement antiviral.
- d Valeur du p <0,05 pour eltrombopag *versus* placebo
- e 64% des patients participant à ENABLE 1 et ENABLE 2 étaient de génotype 1.
- f Analyses post-hoc

Les autres observations secondaires des études comprenaient comme suit : un nombre significativement inférieur de patients traités par eltrombopag a arrêté prématurément le traitement antiviral par rapport au placebo (45% *versus* 60%, p = <0,0001). Une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'a pas nécessité de diminution de la dose de traitement antiviral par rapport à ceux sous placebo (45% vs 27%). Le traitement par eltrombopag a retardé et réduit le nombre de diminutions des doses de peginterféron.

Aplasia médullaire sévère

Eltrombopag a été étudié dans une étude monocentrique, en ouvert, comportant un seul bras, chez 43 patients atteints d'une aplasia médullaire sévère avec une thrombocytopenie réfractaire après au moins un traitement immunosuppresseur antérieur (TIS), et qui avaient un taux de plaquettes ≤30 000/µl.

La majorité des patients, 33 (77%), a été considérée comme ayant une « maladie réfractaire primaire », définie comme n'ayant pas eu de réponse préalable adéquate à un TIS dans aucune lignée. Les 10 patients restants ont eu une réponse plaquettaire insuffisante aux traitements antérieurs. Ces 10 patients avaient tous reçu au moins deux thérapies préalables par TIS et 50% avaient reçu au moins trois thérapies préalables par TIS. Les patients atteints d'une anémie de Fanconi, d'une infection ne répondant pas au traitement approprié, d'une taille de clone HPN neutrophile $\geq 50\%$, ont été exclus de l'étude.

A l'inclusion, le taux médian de plaquettes était de 20 000/ μl , le taux d'hémoglobine était de 8,4 g/dl, le Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) était de $0,58 \times 10^9/\text{l}$ et le taux absolu de réticulocytes était de $24,3 \times 10^9/\text{l}$. Quarante-six pourcent des patients étaient dépendants aux transfusions d'érythrocytes, et 91% étaient dépendants aux transfusions de plaquettes. La majorité des patients (84%) avaient reçu au moins deux traitements immunosuppresseurs antérieurs. Trois patients avaient des anomalies cytogénétiques à l'inclusion.

Le critère d'évaluation principal était l'obtention d'une réponse hématologique après 12 semaines de traitement par eltrombopag. La réponse hématologique a été définie comme répondant à l'un ou plusieurs des critères suivants : 1) l'augmentation du taux de plaquettes à 20 000/ μl au-dessus du taux de référence ou un taux de plaquettes stable avec une indépendance transfusionnelle pendant au moins 8 semaines ; 2) augmentation du taux d'hémoglobine de $>1,5$ g/dl, ou une réduction ≥ 4 unités de transfusions d'érythrocytes pendant 8 semaines consécutives ; 3) augmentation du Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) de 100% ou augmentation du Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN) $>0,5 \times 10^9/\text{l}$.

Le taux de réponse hématologique était de 40% (17/43 patients ; 95% IC 25, 56), la majorité étant des réponses sur une seule lignée (13/17, 76%) bien qu'à la semaine 12 il y avait 3 réponses sur deux lignées et 1 réponse sur trois lignées. Le traitement par eltrombopag était interrompu après 16 semaines si aucune réponse hématologique ou aucune indépendance transfusionnelle n'avaient été observée. Les patients qui répondaient poursuivaient le traitement dans une phase d'extension de l'étude. Un total de 14 patients a été inclus dans la phase d'extension de l'étude. Neuf de ces patients ont obtenu une réponse multi-lignée, 4 des 9 patients ont continué le traitement par eltrombopag et 5 ont diminué progressivement la dose d'eltrombopag, et leur réponse au traitement a été maintenue (suivi médian : 20,6 mois, écart : de 5,7 à 22,5 mois). Les 5 patients restants ont arrêté le traitement, dont trois en raison d'une rechute lors de la visite d'extension au 3^{ème} mois.

Pendant le traitement par eltrombopag 59% (23/39) des patients sont devenus indépendants à la transfusion de plaquettes (28 jours sans transfusion de plaquettes) et 27% (10/37) sont devenus indépendants à la transfusion d'érythrocytes (56 jours sans transfusion d'érythrocytes). La plus longue période sans transfusion plaquettaire pour les patients non répondeurs était de 27 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion plaquettaire pour les patients répondeurs était de 287 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion érythrocytaire pour les patients non répondeurs était de 29 jours (médiane). La plus longue période sans transfusion érythrocytaire pour les patients répondeurs était de 266 jours (médiane).

Plus de 50% des patients répondeurs et qui étaient dépendants à la transfusion à l'inclusion, ont présenté une réduction de $>80\%$ des besoins transfusionnels en plaquettes et en érythrocytes par rapport aux besoins à l'inclusion.

Les résultats préliminaires d'une étude support (étude ELT116826), en cours, non-randomisée, de phase II, comportant un seul bras, en ouvert chez les patients atteints d'une aplasie médullaire sévère réfractaire, ont présenté des résultats similaires. Les données sont limitées à 21 patients sur les 60 prévus avec une réponse hématologique rapportée chez 52% des patients à 6 mois. Des réponses multi-lignées ont été rapportées chez 45% des patients.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Propriétés pharmacocinétiques

Les données concernant la concentration plasmatique d'eltrombopag en fonction du temps recueillies chez 88 patients atteints de TI dans les études TRA100773A et TRA100773B ont été combinées avec les données provenant de 111 sujets sains adultes dans une analyse pharmacocinétique de population. Les estimations de l'ASC_(0-τ) et de C_{max} plasmatiques d'eltrombopag chez les patients ayant une TI sont présentées ci-après (Tableau 8).

Tableau 8 Moyenne géométrique (Intervalle de Confiance 95%) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques, à l'état d'équilibre, d'eltrombopag chez des sujets adultes atteints de TI

Dose d'eltrombopag, une fois par jour	N	ASC _(0-τ) ^a , µg.h/ml	C _{max} ^a , µg/ml
30 mg	28	47 (39 ; 58)	3,78 (3,18 ; 4,49)
50 mg	34	108 (88 ; 134)	8,01 (6,73 ; 9,53)
75 mg	26	168 (143 ; 198)	12,7 (11,0 ; 14,5)

a ASC_(0-τ) et C_{max} basées sur des estimations post-hoc de pharmacocinétique de population.

Les concentrations plasmatiques d'eltrombopag en fonction du temps, recueillies chez 590 patients ayant une infection par le VHC inclus dans les études de phase III TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec les données provenant de patients atteints de VHC inclus dans l'étude de phase II TPL102357 et des sujets sains adultes dans une analyse pharmacocinétique de population. Les estimations de l'ASC_(0-τ) et de la C_{max} plasmatiques d'eltrombopag chez les patients ayant une infection par le VHC inclus dans les études de phase III sont présentées pour chaque dose étudiée dans le Tableau 9.

Tableau 9 Moyenne géométrique (IC 95%) des paramètres pharmacocinétiques plasmatiques, à l'état d'équilibre, d'eltrombopag chez des patients atteints d'hépatite C chronique.

Dose d'eltrombopag (une fois par jour)	N	ASC _(0-τ) (µg.h/ml)	C _{max} (µg/ml)
25 mg	330	118 (109 ; 128)	6,40 (5,97 ; 6,86)
50 mg	119	166 (143 ; 192)	9,08 (7,96 ; 10,35)
75 mg	45	301 (250 ; 363)	16,71 (14,26 ; 19,58)
100 mg	96	354 (304 ; 411)	19,19 (16,81 ; 21,91)

Données présentées comme une moyenne géométrique (IC 95%).

ASC (0-τ) et C_{max} basées sur des estimations post-hoc de pharmacocinétique de population à la dose la plus élevée parmi les données de chaque patient.

Absorption et biodisponibilité

Eltrombopag est absorbé avec une concentration maximale survenant 2 à 6 heures après administration orale. L'administration concomitante d'eltrombopag avec des antiacides et d'autres produits contenant des cations polyvalents tels que les produits laitiers et les compléments minéraux réduit significativement l'imprégnation en eltrombopag (voir rubrique 4.2). Dans une étude sur la biodisponibilité relative chez les adultes, eltrombopag sous forme de poudre pour suspension buvable donnait une $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de 22% supérieure à celle de la forme comprimé pelliculé. La biodisponibilité orale absolue d'eltrombopag après administration chez l'homme n'a pas été établie. En se basant sur l'excrétion urinaire et les métabolites éliminés dans les fécès, l'absorption orale des dérivés liés au médicament après administration d'une dose unique de 75 mg de solution d'eltrombopag était estimée être d'au moins 52%.

Distribution

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

Biotransformation

Eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique, le glutathion ou la cystéine. Dans une étude radiomarquée réalisée chez l'homme, eltrombopag représentait environ 64% de l' $ASC_{0-\infty}$ du radiocarbonate plasmatique. Des métabolites mineurs issus de la glucuroconjugaison et de l'oxydation ont également été détectés. Des études *in vitro* suggèrent que le CYP1A2 et le CYP2C8 sont responsables du métabolisme oxydatif d'eltrombopag. Les uridine diphosphoglucuronyl transférases UGT1A1 et UGT1A3 sont responsables de la glucuroconjugaison, et les bactéries situées au niveau du tractus gastro-intestinal inférieur peuvent être responsables du processus de clivage.

Élimination

Eltrombopag absorbé est largement métabolisé. La principale voie d'excrétion d'eltrombopag est par les fécès (59%), avec 31% de la dose retrouvée dans les urines sous forme de métabolites. Le composé parent inchangé (eltrombopag) n'est pas détecté dans les urines. Eltrombopag inchangé excrété dans les fécès représente approximativement 20% de la dose. La demi-vie d'élimination plasmatique d'eltrombopag est d'environ 21-32 heures.

Interactions pharmacocinétiques

Sur la base d'une étude réalisée chez l'homme avec de l'eltrombopag radiomarqué, la glucuroconjugaison joue un rôle mineur dans le métabolisme d'eltrombopag. Les études sur le microsome de foie humain ont identifié UGT1A1 et UGT1A3 comme étant les enzymes responsables de la glucuroconjugaison d'eltrombopag. Eltrombopag était un inhibiteur d'un certain nombre d'enzymes UGT *in vitro*. Des interactions médicamenteuses cliniquement significatives impliquant la glucuroconjugaison ne sont pas attendues en raison de la contribution limitée des enzymes individuelles UGT dans la glucuroconjugaison d'eltrombopag.

Environ 21% d'une dose d'eltrombopag pourrait faire l'objet d'un métabolisme oxydatif. Des études sur le microsome de foie humain ont identifié CYP1A2 et CYP2C8 comme étant les enzymes responsables de l'oxydation d'eltrombopag. Sur la base des données *in vitro* et *in vivo*, eltrombopag n'inhibe ni n'induit les enzymes du CYP (voir rubrique 4.5).

Des études *in vitro* ont démontré qu'eltrombopag est un inhibiteur du transporteur OATP1B1 et un inhibiteur du transporteur BCRP, et une étude d'interaction médicamenteuse clinique a montré qu'eltrombopag augmente l'imprégnation en rosuvastatine substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP (voir rubrique 4.5). Dans des études cliniques réalisées avec eltrombopag, une diminution de la dose de statines de 50% était recommandée.

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

Des études *in vitro* ont démontré qu'eltrombopag n'est pas un substrat du transporteur polypeptide des anions organiques, OATP1B1, mais un inhibiteur de ce transporteur (IC_{50} value of 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]). Des études *in vitro* ont également démontré qu'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) (IC_{50} value of 2,7 μ M [1,2 μ g/ml]).

Populations particulières de patients

Insuffisants rénaux

La pharmacocinétique d'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag chez des patients adultes insuffisants rénaux. Suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg, l' $ASC_{0-\infty}$ d'eltrombopag était de 32% à 36% plus faible chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée, et 60 % plus faible chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère, comparé aux volontaires sains. Une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des imprégnations entre les patients insuffisants rénaux et les volontaires sains ont été observés. Les concentrations d'eltrombopag non lié (actif) n'ont pas été mesurées pour ce médicament fortement lié aux protéines. Chez les patients ayant une fonction rénale altérée, eltrombopag doit être utilisé avec précaution et sous surveillance étroite, en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine (voir rubrique 4.2). L'efficacité et la sécurité d'eltrombopag n'ont pas été établies chez les patients ayant à la fois une insuffisance rénale modérée à sévère et une insuffisance hépatique.

Insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique d'eltrombopag a été étudiée après administration d'eltrombopag chez des patients adultes insuffisants hépatiques. Suite à l'administration d'une dose unique de 50 mg, l' $ASC_{0-\infty}$ d'eltrombopag était 41% supérieure chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère et de 80 à 93% supérieure chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée à sévère, comparé aux volontaires sains. Une variabilité substantielle et un chevauchement significatif des imprégnations entre les patients insuffisants hépatiques et les volontaires sains ont été observés. Les concentrations d'eltrombopag non lié (actif) n'ont pas été mesurées pour ce médicament fortement lié aux protéines.

L'impact de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'eltrombopag suite à une administration répétée a été évalué, via une analyse de pharmacocinétique de population, chez 28 adultes sains et 714 patients avec insuffisance hépatique (673 patients infectés par le VHC et 41 patients ayant une maladie hépatique chronique d'une autre étiologie). Parmi ces 714 patients, 642 avaient une insuffisance hépatique légère, 67 une insuffisance hépatique modérée, et 2 une insuffisance hépatique sévère. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère, les valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag étaient augmentées d'approximativement 111 % (IC_{95} % : 45% à 283%) par rapport aux volontaires sains. Chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée, les valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag étaient augmentées d'approximativement 183% (IC 95% : 90% à 459%) par rapport aux volontaires sains.

Par conséquent, eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une TI et ayant une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale (voir rubriques 4.2 et 4.4). Pour les patients infectés par le VHC, eltrombopag doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.2).

Ethnie

L'influence de l'ethnie d'Asie de l'Est sur la pharmacocinétique d'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 111 adultes sains (31 d'Asie de l'Est) et 88 patients ayant une TI (18 d'Asie de l'Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients d'Asie de l'Est ayant une TI avaient des valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag approximativement 49% supérieures à celles des patients non originaires d'Asie de l'Est, qui étaient principalement Caucasiens (voir rubrique 4.2).

L'influence de l'ethnie d'Asie de l'Est/Sud-Est sur la pharmacocinétique d'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 635 patients infectés par le VHC (145 d'Asie de l'Est et 69 patients d'Asie du Sud-Est). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients d'Asie de l'Est/Sud-Est avaient des valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag approximativement 55% supérieures à celles des patients d'autres origines qui étaient principalement Caucasiens (voir rubrique 4.2).

Sexe

L'influence du sexe des patients sur la pharmacocinétique d'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 111 adultes sains (14 femmes) et 88 patients ayant une TI (57 femmes). Sur la base des estimations issues de l'analyse pharmacocinétique de population, les patients de sexe féminin ayant une TI avaient une $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag approximativement 23% supérieure à celle des patients masculins, sans ajustement en fonction des différences pondérales.

L'influence du sexe des patients sur la pharmacocinétique d'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 635 patients avec une infection par le VHC (260 femmes). Sur la base des estimations du modèle, les patients de sexe féminin avec une infection par le VHC avaient une $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag approximativement 41% supérieure à celle des patients masculins.

Age

L'influence de l'âge sur la pharmacocinétique d'eltrombopag a été évaluée en utilisant une analyse de pharmacocinétique de population réalisée chez 28 sujets sains, 673 patients infectés par le VHC et 41 patients avec une maladie hépatique chronique d'une autre étiologie, âgés de 19 à 74 ans. Il n'y a pas de données de pharmacocinétique sur l'utilisation d'eltrombopag chez les patients ≥ 75 ans. Sur la base des estimations du modèle, les patients âgés (≥ 65 ans) avaient une $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag approximativement 41% supérieure à celle des patients plus jeunes (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique (âgée de 1 à 17 ans)

La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée chez 168 patients pédiatriques ayant une TI avec une administration une fois par jour dans deux études, TRA108062/PETIT et TRA115450/PETIT-2. La clairance plasmatique apparente de l'eltrombopag après l'administration orale (CL/F) a augmenté avec l'augmentation du poids corporel. Les effets de l'ethnie et du sexe sur les estimations de la CL/F plasmatique de l'eltrombopag étaient cohérents entre les patients pédiatriques et adultes. Les patients pédiatriques d'Asie de l'Est/Sud-Est ayant une TI avaient des valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag d'environ 43% supérieures à celles des patients non originaires d'Asie. Les patients pédiatriques de sexe féminin ayant une TI avaient des valeurs de l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag d'environ 25% supérieures à celles des patients de sexe masculin.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques atteints de TI sont présentés dans le Tableau 10.

Tableau 10 Moyenne géométrique (IC 95%) des paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag plasmatique à l'état d'équilibre chez des patients pédiatriques ayant une TI (posologie 50 mg une fois par jour)

Âge	C _{max} (µg/ml)	AUC _(0-τ) (µg.hr/ml)
12 à 17 ans (n=62)	6,80 (6,17 ; 7,50)	103 (91,1 ; 116)
6 à 11 ans (n=68)	10,3 (9,42 ; 11,2)	153 (137 ; 170)
1 à 5 ans (n=38)	11,6 (10,4 ; 12,9)	162 (139 ; 187)

Les données présentées comme une moyenne géométrique (IC 95 %). ASC_(0-τ) et C_{max} basées sur des estimations post-hoc de la pharmacocinétique de population

5.3 Données de sécurité préclinique

Pharmacologie de sécurité et toxicité en doses répétées

Eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat et le chien, en raison de la spécificité propre au récepteur à la TPO. Par conséquent, les données issues de ces espèces animales ne sont pas totalement représentatives des effets indésirables potentiels liés à la pharmacologie d'eltrombopag chez l'homme, y compris en ce qui concerne les études de reproduction et de cancérogénèse.

L'apparition de cataractes a été observée chez le rongeur, ces effets sont reliés au traitement, et sont dose- et temps-dépendants. Des cataractes ont été observées chez la souris après 6 semaines d'administration, et chez le rat après 28 semaines à une exposition ≥ 6 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant une TI traités à 75 mg/jour et à une exposition 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC. Des cataractes ont été observées chez la souris après 13 semaines d'administration, et chez le rat après 39 semaines à une exposition ≥ 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant une TI traités à 75 mg/jour et à une exposition 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC. Aux doses non tolérées chez des rats juvéniles avant sevrage avec administration à partir des jours 4-32 (équivalent approximativement à une personne humaine âgée de 2 ans à la fin de la période d'administration), des opacités oculaires ont été observées (histologie non effectuée) à 9 fois l'exposition clinique humaine maximale chez des patients pédiatriques ayant une TI à 75 mg/jour, sur la base de l'ASC. Toutefois, des cataractes n'ont pas été observées chez des rats juvéniles auxquels ont été administrées des doses tolérées de 5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients pédiatriques atteints de TI, sur la base de l'ASC. Aucune cataracte n'a été observée chez le chien adulte après 52 semaines d'administration d'eltrombopag à 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une toxicité tubulaire rénale a été observée dans des études durant jusqu'à 14 jours chez la souris et le rat, à des expositions généralement associées à une morbidité et une mortalité. Une toxicité tubulaire a également été observée dans une étude de cancérogénèse orale de 2 ans réalisée chez la souris, à des doses de 25, 75 et 150 mg/kg/jour. Les effets se sont avérés moins sévères à des doses plus faibles, et étaient caractérisés par un spectre de modifications régénératives. L'exposition à la dose la plus faible correspondait à 1,2 ou 0,8 fois l'exposition clinique humaine, sur la base de l'ASC, pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à la dose de 75 mg/jour et 0,6 fois l'exposition clinique humaine, sur la base de l'ASC, pour les patients infectés par le VHC traités à la dose de 100 mg/jour. Aucun effet rénal n'a été observé chez le rat après 28 semaines, ni chez le chien après 52 semaines à une exposition 4 et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant une TI et 3 et 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour, et à 2 fois l'exposition et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une dégénérescence et/ou une nécrose hépatocytaire, souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes sériques hépatiques, a été observée chez la souris, le rat et le chien, à des doses associées à une morbidité et une mortalité ou mal tolérées. Aucun effet hépatique n'a été observé après administration chronique chez le rat (28 semaines) et chez le chien (52 semaines) à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ayant une TI et 3 ou 2 fois l'exposition clinique humaine chez les patients pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour, et à 2 fois l'exposition et à une exposition équivalente à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

A des doses mal tolérées chez le rat et chez le chien (>10 ou 7 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et >4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC), une diminution du nombre de réticulocytes et une hyperplasie érythroïde régénérative de la moelle osseuse (rat uniquement) ont été observées durant des études à court terme. Aucun effet significatif n'a été observé sur la masse de globules rouges ni sur le nombre de réticulocytes après une administration d'eltrombopag allant jusqu'à 28 semaines chez le rat, 52 semaines chez le chien et 2 ans chez la souris et le rat, aux doses maximales tolérées, correspondant à 2 à 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et ≤ 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Une hyperostose endostale a été observée dans une étude de toxicité sur 28 semaines chez le rat, à une dose non tolérée de 60 mg/kg/jour (6 fois ou 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Aucune modification osseuse n'a été observée chez les souris et les rats après exposition durant toute la durée de vie (2 ans) à 4 fois ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC.

Carcinogénicité et mutagénicité

Eltrombopag n'était pas cancérogène chez la souris à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour, ni chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (expositions jusqu'à 4 ou 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Eltrombopag n'était ni mutagène, ni clastogène lors d'un test de mutation bactérienne, ni lors de deux tests *in vivo* chez le rat (micronoyau et synthèse non programmée de l'ADN, 10 fois ou 8 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI traités à 75 mg/jour et 7 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de la C_{max}). Lors du test *in vitro* sur lymphome de souris, eltrombopag était marginalement positif (<3 fois d'augmentation de la fréquence de mutation). Ces résultats *in vitro* et *in vivo* suggèrent qu'eltrombopag ne présente pas de risque génotoxique chez l'homme.

Toxicité de reproduction

L'administration d'eltrombopag chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou adolescents (12-17 ans) ayant une TI traités à 75 mg/jour et équivalent à l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) n'a montré aucun impact sur la fertilité des femelles, ni sur le développement embryonnaire précoce ou le développement embryofœtal. De même aucun effet sur le développement embryofœtal des lapins n'a été observé à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (0,3 à 0,5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant une TI traités à 75 mg/jour et pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). Toutefois, à une dose maternelle toxique de 60 mg/kg/jour (6 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant une TI traités à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) chez le rat, le traitement par eltrombopag a été associé à une embryo-létalité (augmentation des pertes pré- et post- implantatoires), une diminution du poids des fœtus et du poids de l'utérus des femelles gravides durant l'étude de fertilité, une faible incidence de côtes cervicales ainsi qu'une diminution du poids fœtal durant l'étude de développement embryo-fœtal. 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 chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour, la dose la plus élevée testée (3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients ayant une TI traités à 75 mg/jour et 2 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC traités à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC) n'a montré aucun impact sur la fertilité des rats mâles. Durant l'étude de développement pré- et post-natal chez le rat, il n'y a eu aucun effet indésirable sur la grossesse, la parturition ou l'allaitement des rats femelles (F₀) à des doses maternelles non toxiques (10 et 20 mg/kg/jour), et pas d'effet sur la croissance, le développement, la fonction neuro-comportementale ou reproductive de la descendance (F₁). Eltrombopag a été détecté dans le plasma de tous les ratons (F₁) tout au long de la période de prélèvement de 22 heures, suite à l'administration du médicament aux mères (F₀), suggérant une exposition des ratons à eltrombopag via l'allaitement.

Phototoxicité

Des études *in vitro* réalisées avec eltrombopag suggèrent un risque phototoxique potentiel; toutefois, aucune phototoxicité cutanée n'a été mise en évidence chez les rongeurs (10 ou 7 fois fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI à 75 mg/jour et 5 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC), ni aucune phototoxicité oculaire (≥ 4 fois l'exposition clinique humaine pour les patients adultes ou pédiatriques ayant une TI à 75 mg/jour et 3 fois l'exposition clinique humaine pour les patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, sur la base de l'ASC). De plus, une étude de pharmacologie clinique portant sur 36 sujets n'a pas révélé d'augmentation de la photosensibilité suite à l'administration de 75 mg d'eltrombopag. Ceci a été mesuré par le retard de l'indice de phototoxicité. Néanmoins, un risque potentiel de photoallergie ne peut être exclu, aucune étude préclinique spécifique n'ayant pu être mise en place.

Etudes chez l'animal juvénile

Des opacités oculaires à des doses non tolérées chez les rats en pré-sevrage ont été observées. Aucune opacité oculaire n'a été observée à des doses tolérées (voir la sous-rubrique ci-dessus « Pharmacologie de sécurité et toxicité en doses répétées »). En conclusion et en tenant compte de la marge d'exposition basée sur l'ASC, un risque de cataracte liée à l'eltrombopag ne peut être exclu chez les patients pédiatriques. On ne dispose pas de résultats chez des rats juvéniles pouvant suggérer un risque supérieur de toxicité du traitement par l'eltrombopag chez les patients pédiatriques ayant une TI par rapport aux patients adultes ayant une TI.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Revolade 12,5 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone

Glycolate d'amidon sodique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Macrogol 400 (E1521)

Polysorbate 80 (E433)

Dioxyde de titane (E171)

Revolade 25 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone

Glycolate d'amidon sodique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Macrogol 400 (E1521)

Polysorbate 80 (E433)

Dioxyde de titane (E171)

Revolade 50 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium

Mannitol (E421)

Cellulose microcristalline

Povidone

Glycolate d'amidon sodique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Macrogol 400 (E1521)

Dioxyde de titane (E171)

Revolade 75 mg, comprimés pelliculés

Noyau du comprimé

Stéarate de magnésium
Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Povidone
Glycolate d'amidon sodique

Pelliculage du comprimé

Hypromellose (E464)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer noir (E172)
Macrogol 400 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés

Plaquettes en aluminium (PA/Alu/PVC/Alu) dans un emballage contenant 14 ou 28 comprimés pelliculés et conditionnements multiples contenant 84 comprimés pelliculés (3 boîtes de 28).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Revolade 12,5 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/612/010

EU/1/10/612/011

EU/1/10/612/012

Revolade 25 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/612/001

EU/1/10/612/002

EU/1/10/612/003

Revolade 50 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/612/004

EU/1/10/612/005

EU/1/10/612/006

Revolade 75 mg, comprimés pelliculés

EU/1/10/612/007

EU/1/10/612/008

EU/1/10/612/009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 15 janvier 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.