

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr**REVOLADE**^{MD}

Eltrombopag

Comprimés pelliculés d'eltrombopag (sous forme d'eltrombopag olamine) à 25 mg, et à 50 mg
pour voie orale

Agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (B02BX05)

Novartis Pharma Canada inc.
700, rue Saint-Hubert, bureau 100
Montréal (Québec)
H2Y 0C1
www.novartis.ca

Date d'approbation initiale :
12 janvier 2011

Date de révision :
3 novembre 2021

Version Novartis:
27 juillet 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 247826

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	12/2020
7 Mises en garde et précautions, Hématologique	12/2020

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	6
4.4 Administration	13
4.5 Dose oubliée.....	13
5 SURDOSAGE	13
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	14
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	14
7.1 Populations particulières.....	22
7.1.1 Femmes enceintes	22
7.1.2 Allaitement	22
7.1.3 Enfants.....	22
7.1.4 Personnes âgées.....	23
8 EFFETS INDÉSIRABLES	23
8.1 Aperçu des effets indésirables	23
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	24
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants	32
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	33
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants 36	
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	37

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	37
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	37
9.4	Interactions médicament-médicament	38
9.5	Interactions médicament-aliment.....	40
9.6	Interactions médicaments-plante médicinale.....	40
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	40
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	41
10.1	Mode d'action	41
10.2	Pharmacodynamie	41
10.3	Pharmacocinétique	41
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	45
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	45
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	46
14	ESSAIS CLINIQUES	47
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	47
15	MICROBIOLOGIE.....	64
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	64
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	68

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Les comprimés REVOLADE (eltrombopag) sont indiqués dans le traitement de la thrombopénie immunologique (TI) chronique, pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients adultes et les enfants de 1 an et plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux corticostéroïdes ou aux immunoglobulines.
- REVOLADE est indiqué pour augmenter le nombre de plaquettes chez les patients atteints d'une thrombopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) en vue de l'instauration et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron.
- REVOLADE est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'anémie aplasique sévère ayant présenté une réponse insatisfaisante à un traitement immunosuppresseur.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies chez les patients atteints de TI âgés de moins de 1 an. L'innocuité et l'efficacité à long terme de REVOLADE n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de TI âgés de 1 an et plus. L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents atteints d'anémie aplasique sévère ou d'une infection chronique par le VHC.

1.2 Personnes âgées

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les études cliniques portant sur REVOLADE n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes. En général, la prudence est de mise lors de l'administration de REVOLADE et de la surveillance du traitement chez les patients âgés, car l'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque de même que les affections ou les pharmacothérapies concomitantes sont plus fréquentes dans leur cas.

2 CONTRE-INDICATIONS

- REVOLADE (eltrombopag) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Insuffisance hépatique et Hépatotoxicité](#)).
- REVOLADE (eltrombopag) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'eltrombopag, à l'un des excipients de cette préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir la liste complète des excipients, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Il convient de prendre connaissance des contre-indications pertinentes dans la monographie du péginterféron et de la ribavirine avant d'administrer ces produits à des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

REVOLADE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'hépatite C chronique qui présentent une cirrhose, car il peut accroître le risque de décompensation hépatique, voire de décès, lorsqu'il est administré avec le péginterféron et la ribavirine. Le risque de décompensation hépatique a été plus élevé en présence d'une faible albuminémie (< 35 g/L) ou d'un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) de 10 ou plus au début de l'étude. Il convient de surveiller étroitement les patients qui présentent ces caractéristiques afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de décompensation hépatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Décompensation hépatique – administration concomitante d'interféron](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

REVOLADE n'est offert que sous forme de comprimés et ne doit pas être administré à des patients qui sont incapables d'avaler les comprimés REVOLADE entiers.

Thrombopénie immunologique (TI) chronique

Le traitement par REVOLADE (eltrombopag) doit être amorcé et poursuivi par un médecin versé dans la prise en charge des maladies hématologiques, qui connaît bien les bienfaits et les risques associés au traitement de la TI, et qui a une longue expérience des conseils à prodiguer aux patients chez lesquels REVOLADE est indiqué.

Avant de prescrire REVOLADE, le médecin doit :

- s'assurer que le patient répond aux critères énoncés précédemment;
- l'informer des bienfaits escomptés et des risques que comporte le traitement par REVOLADE; et
- s'assurer qu'il est capable d'avaler les comprimés REVOLADE entiers (voir la section [Administration](#) ci-dessous).

Il faut adapter les schémas posologiques de REVOLADE à chaque patient d'après les résultats de la numération plaquettaire. Le traitement par REVOLADE ne doit pas viser la normalisation de la numération plaquettaire, mais le maintien de ce paramètre au-dessus du seuil hémorragique (> 50 x 10⁹/L), et généralement en dessous de 150 à 200 x 10⁹/L. Il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible possible permettant de préserver la

numération plaquettaire, selon les indications cliniques.

Chez la plupart des patients, il faut compter de 1 à 2 semaines de traitement pour obtenir des hausses mesurables du nombre de plaquettes (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Thrombopénie liée à l'hépatite C chronique

REVOLADE doit être administré en association avec le péginterféron et la ribavirine. Il convient de se reporter à la monographie complète de chacun des médicaments utilisés en concomitance afin de connaître toutes les modalités d'administration. On doit se conformer aux directives posologiques et aux recommandations touchant les ajustements de la dose en cas de toxicité et tenir compte des autres renseignements pertinents relatifs à l'innocuité et aux contre-indications au moment d'administrer le péginterféron et la ribavirine.

REVOLADE ne doit être administré à un patient atteint d'hépatite C chronique qu'en présence d'une thrombopénie empêchant l'instauration d'un traitement à base d'interféron ou limitant la possibilité de poursuivre un tel traitement.

Il convient d'utiliser la plus faible dose de REVOLADE permettant d'atteindre et de maintenir le nombre de plaquettes nécessaire pour instaurer et poursuivre un traitement antiviral. Les ajustements posologiques doivent se fonder sur la réponse plaquettaire (voir le Tableau 2, ci-dessous). On ne doit pas utiliser REVOLADE pour normaliser le nombre de plaquettes. Au cours des études cliniques, la numération plaquettaire a généralement augmenté moins d'une semaine après le début du traitement par REVOLADE.

L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies lorsqu'il est administré en association avec des antiviraux à action directe utilisés pour traiter l'infection chronique par le virus de l'hépatite C.

Anémie aplasique sévère

Utiliser la plus faible dose de REVOLADE permettant d'obtenir et de maintenir une réponse hématologique. Les ajustements posologiques doivent se fonder sur la numération plaquettaire. Le traitement par REVOLADE ne doit pas viser la normalisation du nombre de plaquettes (voir la section [7 Hématologiques](#) et [Complications thrombotiques ou thromboemboliques](#)). L'obtention d'une réponse hématologique nécessite l'augmentation de la dose, généralement jusqu'à concurrence de 150 mg, et peut n'apparaître qu'au bout de 16 semaines de traitement par REVOLADE (voir la section [14.1 Anémie aplasique sévère](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Thrombopénie immunologique (TI) chronique

Schéma posologique initial

Adultes et enfants/adolescents âgés de 6 ans et plus :

La dose initiale recommandée de REVOLADE est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients atteints de TI qui sont d'origine est- ou sud-est-asiatique âgés de 6 ans et plus, recourir à une

dose initiale de REVOLADE réduite à 25 mg une fois par jour (voir section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Enfants âgés de 1 à < 6 ans :

La dose initiale recommandée de REVOLADE est de 25 mg une fois par jour.

Surveillance et ajustement posologique

Adultes et enfants/adolescents âgés de 1 an à < 18 ans :

Si, au bout de 2 à 3 semaines de traitement à cette dose, le nombre de plaquettes reste inférieur à la valeur recherchée (p. ex., $50 \times 10^9/L$), on peut augmenter la dose jusqu'à 75 mg une fois par jour (voir le Tableau 1).

On doit envisager de réduire la dose si le nombre de plaquettes vient à dépasser $150 \times 10^9/L$. Une réduction de la dose est recommandée si le nombre de plaquettes dépasse $200 \times 10^9/L$ (voir le Tableau 1).

Le traitement par REVOLADE doit être interrompu si le nombre de plaquettes grimpe à $> 300 \times 10^9/L$. Une fois que le nombre de plaquettes est redescendu à $< 150 \times 10^9/L$, il convient de réamorcer le traitement en utilisant une dose plus faible. On mettra fin au traitement si le nombre de plaquettes reste $> 300 \times 10^9/L$ malgré l'administration de la plus faible dose de REVOLADE pendant 2 semaines (voir le Tableau 1).

Tableau 1 Ajustements de la posologie de REVOLADE chez les patients atteints de TI

Résultat de la numération plaquettaire	Conduite à tenir
$< 50 \times 10^9/L$ après au moins 2 semaines de traitement par REVOLADE	Augmenter la dose quotidienne par paliers de 25 mg jusqu'à concurrence de 75 mg/jour. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois tous les deux jours, passer à 25 mg une fois par jour.
De $\geq 50 \times 10^9/L$ à $\leq 200 \times 10^9/L$	Utiliser la plus faible dose de REVOLADE et/ou du traitement concomitant contre la TI permettant de maintenir un nombre de plaquettes suffisant pour éviter ou réduire une hémorragie.
De $> 200 \times 10^9/L$ à $\leq 300 \times 10^9/L$ à n'importe quel moment au cours du traitement	Réduire la dose quotidienne de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette réduction et de tout ajustement posologique subséquent. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois par jour, on doit envisager de réduire la dose à 25 mg une fois tous les deux jours.
$> 300 \times 10^9/L$	Cesser l'administration de REVOLADE. Porter la fréquence des numérations plaquettaires à 2 fois par semaine. Une fois que le nombre de plaquettes est redescendu à $< 150 \times 10^9/L$, reprendre le traitement en réduisant la dose quotidienne de 25 mg. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois par jour, on doit envisager de reprendre le traitement à la dose de 25 mg une fois tous les deux jours.

Résultat de la numération plaquettaire	Conduite à tenir
> 300 x 10 ⁹ /L après 2 semaines de traitement à la plus faible dose de REVOLADE	Cesser l'administration de REVOLADE.

L'ajustement posologique, qu'il s'agisse d'augmenter ou de réduire la dose, doit normalement se faire par paliers de 25 mg/jour. Cela dit, l'alternance de comprimés à différentes teneurs d'une journée à l'autre peut se révéler nécessaire chez quelques patients.

Tout ajustement de la posologie de REVOLADE doit s'accompagner d'une surveillance du nombre de plaquettes à tout le moins hebdomadaire pendant 2 ou 3 semaines. Pour voir l'effet de l'ajustement posologique sur le nombre de plaquettes avant d'envisager une nouvelle augmentation de la posologie, il convient d'attendre au moins deux (2) semaines. **Chez les patients atteints d'une hépatopathie, il convient d'attendre au moins trois (3) semaines avant d'envisager un ajustement posologique (voir Toutes indications, Insuffisance hépatique, ci-après).**

On doit réaliser des épreuves fonctionnelles hépatiques et des analyses hématologiques périodiquement tout au long du traitement par REVOLADE, et modifier le schéma posologique en fonction du nombre de plaquettes, d'après les directives fournies dans le Tableau 1. Durant le traitement par REVOLADE, on doit effectuer une formule sanguine, y compris une numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, toutes les semaines jusqu'à ce que le nombre de plaquettes se stabilise ($\geq 50 \times 10^9/L$ pendant 4 semaines au moins). Par la suite, on doit procéder à ces analyses sur une base mensuelle.

REVOLADE peut être administré en association avec d'autres médicaments destinés au traitement de la TI. On doit alors modifier le schéma posologique de l'autre anti-TI, de manière appropriée sur le plan médical, afin d'éviter de provoquer une hausse excessive du nombre de plaquettes durant le traitement par REVOLADE.

Arrêt du traitement

On doit cesser d'administrer REVOLADE si, au bout de 4 semaines de traitement à la dose quotidienne maximale de 75 mg, le nombre de plaquettes n'est toujours pas suffisamment élevé pour empêcher une hémorragie d'importance sur le plan clinique. Des hausses excessives du nombre de plaquettes, comme celles qui sont décrites dans le Tableau 1, ou des anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques commandent également l'abandon du traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La thrombopénie peut réapparaître après l'abandon du traitement.

Thrombopénie liée à l'hépatite C chronique

Adultes (≥ 18 ans) :

Le traitement par REVOLADE doit être amorcé à raison de 25 mg une fois par jour. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients d'origine est- ou sud-est-asiatique infectés par le VHC ni chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère.

La dose de REVOLADE doit être ajustée par paliers de 25 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte du nombre de plaquettes cible nécessaire pour instaurer un traitement antiviral (voir le Tableau 2). La numération plaquettaire doit être surveillée toutes les semaines avant le début du traitement antiviral.

Pendant le traitement antiviral, la dose de REVOLADE doit être ajustée comme il convient pour éviter une réduction de la dose de péginterféron. La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine au cours du traitement antiviral jusqu'à ce que le nombre de plaquettes se stabilise. Une formule sanguine, y compris une numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, doit être effectuée chaque mois par la suite.

La dose de REVOLADE ne doit pas dépasser 100 mg une fois par jour.

Consulter la monographie du péginterféron alpha et de la ribavirine pour prendre connaissance des directives posologiques propres à chaque médicament.

Tableau 2 Ajustement de la posologie de REVOLADE au cours d'un traitement antiviral chez les patients infectés par le VHC

Résultat de la numération plaquettaire	Conduite à tenir
< 50 x 10 ⁹ /L après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose quotidienne par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines au besoin, jusqu'à concurrence de 100 mg/jour. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois tous les deux jours, on doit envisager d'augmenter la dose à 25 mg une fois par jour avant d'augmenter la dose par paliers de 25 mg.
De ≥ 50 x 10 ⁹ /L à ≤ 150 x 10 ⁹ /L	Poursuivre l'administration de la plus faible dose nécessaire pour atteindre ces valeurs, afin d'éviter d'avoir à réduire la dose de péginterféron.
De > 150 x 10 ⁹ /L à ≤ 200 x 10 ⁹ /L	Réduire la dose quotidienne de 25 mg. Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette réduction et de tout ajustement posologique subséquent. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois par jour, on doit envisager d'administrer la dose de 25 mg une fois tous les deux jours.
> 200 x 10 ⁹ /L	Cesser l'administration de REVOLADE; porter la fréquence des numérations plaquettaires à 2 fois par semaine. Une fois que le nombre de plaquettes est redescendu à < 150 x 10 ⁹ /L, reprendre le traitement en réduisant la dose quotidienne. Chez les patients qui prennent REVOLADE à raison de 25 mg une fois par jour, on doit envisager de reprendre le traitement à la dose de 25 mg une fois tous les deux jours.
> 200 x 10 ⁹ /L après 2 semaines de traitement à la plus faible dose de REVOLADE	Cesser l'administration de REVOLADE.

Arrêt du traitement

Lorsqu'on administre REVOLADE en association avec des antiviraux, il convient de se reporter à la monographie complète de chacun des médicaments utilisés en concomitance afin de connaître toutes les modalités d'administration. Il faut se conformer aux directives posologiques et aux recommandations touchant les ajustements de la dose en cas de toxicité et tenir compte des autres renseignements pertinents relatifs à l'innocuité et aux contre-indications au moment d'administrer les antiviraux.

Chez les patients porteurs des génotypes 1, 4 et 6 du VHC, indépendamment de la décision de poursuivre le traitement par interféron, l'arrêt du traitement par REVOLADE doit être envisagé en l'absence de réponse virologique au bout de 12 semaines. Si l'ARN du VHC demeure détectable après 24 semaines de traitement, on doit mettre fin au traitement par REVOLADE.

On doit cesser le traitement par REVOLADE à l'arrêt du traitement antiviral. Des hausses excessives du nombre de plaquettes, comme celles qui sont décrites dans le Tableau 2, ou des anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques commandent également l'abandon du traitement (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Anémie aplasique sévère

Adultes (≥ 18 ans) :

Le traitement par REVOLADE doit être amorcé à raison de 50 mg une fois par jour. Chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère qui sont d'origine est- ou sud-est-asiatique ou qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh), la dose initiale de REVOLADE doit être réduite à 25 mg une fois par jour (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

La dose de REVOLADE doit être ajustée par paliers de 50 mg toutes les deux semaines au besoin jusqu'à l'atteinte du nombre de plaquettes cible (≥ 50 x 10⁹/L). Chez les patients qui sont d'origine est-asiatique ou sud-est-asiatique, ou qui présentent une insuffisance hépatique légère ou modérée, augmenter d'abord la dose quotidienne de 25 mg, pour obtenir une dose de 50 mg par jour, avant d'envisager des augmentations supplémentaires. La dose quotidienne ne doit pas dépasser 150 mg. Les paramètres hématologiques et ceux de la fonction hépatique doivent être surveillés de façon régulière tout au long du traitement par REVOLADE, et la posologie de REVOLADE doit être modifiée en fonction de la numération plaquettaire (voir le Tableau 3).

Tableau 3 Ajustements de la posologie de REVOLADE chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère

Résultat de la numération plaquettaire	Conduite à tenir
< 50 x 10 ⁹ /L après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose quotidienne par paliers de 50 mg toutes les 2 semaines au besoin, jusqu'à concurrence de 150 mg/jour. Chez les patients recevant 25 mg 1 f.p.j., porter la dose à 50 mg/jour avant de l'augmenter de 50 mg.
De ≥ 50 x 10 ⁹ /L à ≤ 200 x 10 ⁹ /L	Poursuivre l'administration de la plus faible dose nécessaire pour atteindre ces valeurs.

Résultat de la numération plaquettaire	Conduite à tenir
De $> 200 \times 10^9/L$ à $\leq 300 \times 10^9/L$ à n'importe quel moment	Réduire la dose quotidienne de 50 mg (ou de 25 mg si ces valeurs sont atteintes avec une dose de 50 mg/jour, c.-à-d. chez les patients d'origine est- ou sud-est-asiatique ou atteints d'hépatopathie). Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette réduction et de tout ajustement posologique subséquent.
$> 300 \times 10^9/L$	Cesser l'administration de REVOLADE pendant au moins 1 semaine. Une fois que le nombre de plaquettes est redescendu à $< 150 \times 10^9/L$, reprendre le traitement en réduisant la dose quotidienne de 50 mg.
$> 300 \times 10^9/L$ après 2 semaines de traitement à la plus faible dose de REVOLADE	Cesser l'administration de REVOLADE.

Réduction graduelle de la dose en cas de réponse des 3 lignées cellulaires (globules blancs, globules rouges et plaquettes): une fois la numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/L$, l'hémoglobininémie $> 100 \text{ g/L}$ en l'absence de transfusions de globules rouges et la numération absolue des neutrophiles (NAN) $> 1 \times 10^9/L$ depuis plus de 8 semaines, la dose de REVOLADE doit être réduite d'au plus 50 %. Si les numérations demeurent stables après 8 semaines de traitement à dose réduite, l'administration de REVOLADE doit être interrompue et les numérations doivent être surveillées selon les indications cliniques. Si la numération plaquettaire chute à $< 30 \times 10^9/L$, l'hémoglobininémie, à $< 90 \text{ g/L}$ ou la NAN, à $< 0,5 \times 10^9/L$, le traitement par REVOLADE peut être repris à la dose précédente.

Arrêt du traitement

En l'absence de réponse hématologique après 16 semaines de traitement par REVOLADE, le traitement doit être interrompu. L'arrêt du traitement doit être envisagé advenant l'apparition de nouvelles anomalies cytogénétiques (voir la section [8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Anémie aplasique sévère](#)). Des hausses excessives du nombre de plaquettes (Tableau 3) ou la constatation d'anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques commandent aussi l'interruption du traitement par REVOLADE (voir la section [7 Hépatique/Biliaire/Pancréatique, Hépatotoxicité](#)).

Toutes indications

Enfants (< 18 ans): L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies chez les patients atteints de TI âgés de moins de 1 an. L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents atteints d'anémie aplasique sévère ou d'une infection chronique par le VHC.

Insuffisance hépatique: REVOLADE est contre-indiqué chez les patients accusant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La prudence est de mise lorsqu'on administre REVOLADE à des patients accusant une insuffisance hépatique légère ou modérée, car l'exposition à l'eltrombopag augmente parallèlement à l'aggravation du dysfonctionnement hépatique (voir la section

10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique

On a constaté que le risque de manifestations thromboemboliques touchant le système porte augmente chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique traités par REVOLADE à raison de 75 mg une fois par jour pendant 2 semaines en vue d'une intervention effractive. REVOLADE ne doit donc pas être employé chez les patients atteints de TI ou d'anémie aplasique sévère et d'insuffisance hépatique (classes A et B de Child-Pugh), à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques connus de thrombose de la veine porte (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Si on juge que l'emploi de REVOLADE s'impose chez un patient atteint de TI ou d'anémie aplasique sévère et d'insuffisance hépatique (classes A et B de Child-Pugh), il faut entreprendre le traitement à la dose de 25 mg une fois par jour. On s'efforcera alors de maintenir le nombre de plaquettes sous $200 \times 10^9/L$. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de REVOLADE chez les enfants/adolescents atteints d'insuffisance hépatique.

Après avoir amorcé le traitement par REVOLADE ou augmenté la dose chez un patient atteint de TI et d'insuffisance hépatique (classes A et B de Child-Pugh), on doit attendre au moins 3 semaines avant d'augmenter la dose de nouveau.

Les patients thrombopéniques présentant une infection chronique par le VHC doivent entreprendre le traitement par REVOLADE à la dose habituelle de 25 mg une fois par jour (voir la section [14.1 Interactions pharmacocinétiques](#)).

Insuffisance rénale : Il n'est généralement pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Chez les patients dont la fonction rénale est altérée, on doit utiliser REVOLADE avec circonspection et sous surveillance étroite, par exemple en demandant aux patients de se prêter à des dosages de la créatininémie et/ou à des analyses d'urine (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Les données concernant l'utilisation de REVOLADE chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine $< 30 \text{ mL/min}$) sont peu nombreuses. De façon générale, il n'est donc pas recommandé d'employer ce médicament chez ces patients (voir les sections [7 Rénal](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Patients d'origine asiatique : La dose initiale de REVOLADE doit être réduite à 25 mg une fois par jour en cas d'anémie aplasique sévère ainsi que chez les adultes et les enfants/adolescents (de 6 à < 18 ans) atteints de TI qui sont d'origine est- ou sud-est-asiatique (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Origine ethnique](#)).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients d'origine est- ou sud-est-asiatique atteints d'une infection chronique par le VHC. Le traitement par REVOLADE doit être amorcé à la dose recommandée, soit 25 mg une fois par jour (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Le nombre de plaquettes doit continuer à être surveillé, et les critères types régissant l'ajustement posologique subséquent doivent être suivis.

Personnes âgées : On dispose de peu de données sur l'emploi de REVOLADE chez les personnes âgées de 65 ans ou plus, et aucune utilisation clinique du médicament chez les patients âgés de plus de 85 ans n'a été documentée. Au cours des études cliniques portant sur REVOLADE, on n'a noté, dans l'ensemble, aucune différence significative sur le plan de l'innocuité clinique entre les patients âgés d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes. En outre, selon l'expérience clinique rapportée, on ne faisait état d'aucune différence au chapitre de la réponse au traitement entre les patients âgés et les patients jeunes. Cela dit, on ne doit pas écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du traitement (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers](#)).

Interactions avec les aliments : REVOLADE doit être pris au moins **2 heures avant ou 4 heures après** l'ingestion d'antiacides, de produits laitiers ou de suppléments de minéraux, ou encore de tout autre produit renfermant des cations polyvalents (p. ex., de l'aluminium, du calcium, du fer, du magnésium, du sélénium et du zinc).

REVOLADE peut être pris avec des aliments à faible teneur en calcium (< 50 mg), mais il est préférable qu'il le soit avec des aliments n'en contenant pas du tout (voir la section [14.1 Interactions pharmacocinétiques](#)).

4.4 Administration

Il faut avaler les comprimés entiers, avec de l'eau. Il NE faut PAS les écraser en vue de les mélanger à des aliments ou des liquides.

4.5 Dose oubliée

On doit informer les patients que s'ils oublient une dose de REVOLADE, ils doivent la prendre dès qu'ils s'en rendent compte, et prendre la dose suivante selon l'intervalle habituel. Ils ne doivent pas doubler leur dose pour compenser leur oubli.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, le nombre de plaquettes peut grimper exagérément, ce qui peut entraîner des complications thrombotiques ou thromboemboliques. Il faut envisager d'administrer le plus tôt possible par voie orale une préparation contenant un cation métallique tel que du calcium, de l'aluminium ou du magnésium pour chélater l'eltrombopag et ainsi en freiner l'absorption, et surveiller de près le nombre de plaquettes. Il sera possible par la suite de reprendre le traitement par REVOLADE conformément aux recommandations relatives à la posologie et à l'administration (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Comme l'eltrombopag est peu excrété par voie rénale et qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne serait pas une méthode efficace pour en accélérer l'élimination.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Au cours des études cliniques, on a signalé le cas d'un patient qui avait ingéré une surdose de 5 000 mg de REVOLADE. Les effets indésirables rapportés ont été une éruption cutanée légère, une bradycardie passagère, de la fatigue et une hausse des transaminases. Les concentrations d'enzymes hépatiques les plus élevées mesurées entre le 2^e et le 18^e jour qui ont suivi cette surdose se chiffraient à 1,6 fois la LSN dans le cas de l'AST, à 3,9 fois la LSN pour l'ALT et à 2,4 fois la LSN pour ce qui est de la bilirubine totale. Le nombre de plaquettes a culminé à 929 x 10⁹/L le 13^e jour suivant l'ingestion. Au terme de 2 mois de suivi, tous ces effets s'étaient résorbés sans laisser de séquelles.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Un comprimé contient 25 mg ou 50 mg d'eltrombopag sous forme d'eltrombopag olamine	Ingrédients non médicinaux : stéarate de magnésium, mannitol, cellulose microcristalline, povidone, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol et dioxyde de titane. Les comprimés REVOLADE à 25 mg renferment aussi du polysorbate. Les comprimés REVOLADE à 50 mg renferment aussi de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

Les comprimés REVOLADE (eltrombopag), pelliculés, ronds et biconvexes, sont offerts dans des plaquettes alvéolées de 14 ou de 28 unités (comprimés blancs à 25 mg et comprimés bruns à 50 mg). On trouve les inscriptions gravées « GS NX3 » et « 25 » sur les comprimés à 25 mg et « GS UFU » et « 50 » sur les comprimés à 50 mg.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter « ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

Chez les enfants, les adultes et les personnes âgées, on doit en être arrivé à un diagnostic de TI après avoir écarté les autres affections cliniques se manifestant par de la thrombopénie. L'efficacité et l'innocuité de REVOLADE (eltrombopag) n'ont pas été établies chez des patients aux prises avec d'autres affections thrombopéniques, telles qu'une thrombopénie provoquée par la chimiothérapie ou un syndrome myélodysplasique (SMD). Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine — dont REVOLADE — risquent, en théorie, de favoriser l'évolution d'affections malignes hématopoïétiques existantes, telles qu'un SMD (voir la section Hématologique, Apparition de cancers hématologiques ci-dessous). On doit envisager de réaliser une ponction et une biopsie de la moelle osseuse au cours de la maladie et du

traitement, particulièrement chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes généraux ou des signes anormaux, comme une hausse de la numération des cellules blastiques du sang périphérique.

Il convient de prendre connaissance des mises en garde et des précautions pertinentes dans la monographie du péginterféron et de la ribavirine avant d'administrer ces produits à des patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC).

L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies lorsqu'il est administré en association avec des antiviraux à action directe utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

Cancérogenèse et mutagenèse

Anomalies cytogénétiques : Il se produit des anomalies cytogénétiques chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère. On ignore si REVOLADE accroît le risque de telles anomalies chez cette population. Au cours de l'étude clinique de phase II portant sur l'emploi de REVOLADE dans le traitement de l'anémie aplasique sévère, 19 % des patients ont présenté de nouvelles anomalies cytogénétiques (8 patients sur 43, dont 5 affichaient une altération du chromosome 7). Le temps médian écoulé entre le début de l'étude et l'apparition d'une anomalie cytogénétique était de 2,9 mois.

Chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère affichant une réponse insuffisante aux immunosuppresseurs, il est recommandé de procéder à une aspiration de moelle osseuse en vue de détecter toute anomalie cytogénétique avant l'amorce du traitement par REVOLADE, puis 3 et 6 mois après celle-ci. Il faut songer à cesser l'administration de REVOLADE advenant de nouvelles anomalies cytogénétiques.

Apparition de cancers hématologiques : Les agonistes des TPO-R sont des facteurs de croissance qui provoquent la prolifération et la différenciation des progéniteurs thrombopoïétiques, ainsi que la production de plaquettes. Les TPO-R sont surtout exprimés à la surface de cellules provenant de lignées myéloïdes. Fait inquiétant, l'utilisation des agonistes des TPO-R risque, en théorie, de favoriser l'évolution d'affections malignes hématopoïétiques existantes, telles qu'une myélodysplasie (SMD). L'efficacité et l'innocuité de REVOLADE n'ont pas été établies pour le traitement de la thrombopénie due à un SMD.

Lors d'une étude multicentrique contrôlée par placebo, à répartition aléatoire et à double insu menée chez des patients atteints d'un SMD à risque intermédiaire 1, intermédiaire 2 ou élevé selon l'indice pronostique international (IPSS; *International Prognostic Scoring System*) et de thrombopénie qui étaient traités par l'azacitidine en association avec REVOLADE ou un placebo, on a constaté une hausse du risque de décès et d'évolution du SMD vers la leucémie myéloïde aiguë (LMA). L'étude a été arrêtée en raison de l'absence d'efficacité et pour des motifs d'innocuité, y compris l'évolution accélérée vers une LMA. Les patients ont reçu REVOLADE, à une dose initiale de 200 mg une fois par jour jusqu'à concurrence de 300 mg une fois par jour, ou un placebo en association avec l'azacitidine pendant au moins six cycles. Le taux de mortalité (survie globale) a été de 32 % (57/179) dans le groupe REVOLADE et de 29 % (51/177) dans le groupe placebo (RRI [IC à 95 %] = 1,42 [de 0,97 à 2,08], révélant une hausse du risque relatif de décès de 42 % sous REVOLADE). La fréquence d'évolution vers la LMA a été de 12 % (21/179) sous REVOLADE et de 6 % (10/177) sous placebo (RRI [IC à 95 %] = 2,66 [de 1,312 à 5,41], révélant une hausse du risque relatif d'évolution vers la LMA de

166 % sous REVOLADE).

Lors des études cliniques portant sur l'emploi de REVOLADE contre l'anémie aplasique sévère, 5 % (4/73) des patients ont reçu un diagnostic de SMD. Le temps médian écoulé entre le début du traitement et le diagnostic était de 3 mois.

Avant d'amorcer le traitement par REVOLADE, il convient d'examiner de près les frottis de sang périphérique afin de recenser les anomalies dans la morphologie des cellules. Une fois la dose stable de REVOLADE établie, il convient d'examiner les frottis de sang périphérique et d'obtenir une formule sanguine tous les mois afin de déceler toute aggravation des anomalies morphologiques recensées, d'en détecter de nouvelles (p. ex. globules rouges nucléés ou en forme de larme ou globules blancs immatures) ou d'objectiver une cytopénie. Le cas échéant, on cessera le traitement par REVOLADE et on envisagera de pratiquer une biopsie de la moelle osseuse aux fins d'analyses.

Il faut également songer à mettre fin au traitement par REVOLADE advenant un cancer du sang.

Hématologique

Complications thrombotiques ou thromboemboliques : Une numération plaquettaire supérieure à la normale peut s'accompagner d'un risque accru de complications thrombotiques. De telles manifestations ont été observées chez des patients dont le nombre de plaquettes était faible ou normal.

On a constaté que le risque de manifestations thromboemboliques, telles que la thrombose de la veine porte, augmente chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique et qui sont traités par REVOLADE à raison de 75 mg une fois par jour pendant deux semaines en vue d'une intervention effractive. Par conséquent, REVOLADE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de TI ou d'anémie aplasique sévère et d'insuffisance hépatique (classes A et B de Child-Pugh), à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques connus de thrombose de la veine porte, un effet indésirable parfois fatal (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Au cours des études cliniques réalisés chez des adultes atteints de TI traités par REVOLADE (n = 763), on a dénombré un total de 53 manifestations thromboemboliques chez 42 patients (un patient pourrait avoir présenté plus d'une manifestation) : thrombose veineuse profonde (n = 10), embolie pulmonaire (n = 7), infarctus cérébral (n = 7), thrombophlébite superficielle (n = 6), hémiparésie (n = 4), infarctus aigu du myocarde (n = 3), infarctus du myocarde (n = 3), accident ischémique transitoire (n = 3), infarctus pulmonaire (n = 2), thrombose veineuse cérébrale (n = 1), infarctus cérébral embolique (n = 1), embolie (n = 1), occlusion de l'artère coronaire (n = 1), thrombophlébite (n = 1), thrombose (n = 1), thrombose du sinus transverse (n = 1) et thrombose veineuse d'un membre (n = 1). Ces manifestations ont été observées chez des patients dont le nombre de plaquettes était faible ou normal.

Lors des deux études de phase III contrôlées menées chez des patients thrombopéniques infectés par le VHC qui recevaient un traitement à base d'interféron (n = 1 439), 38 patients sur 955 (4 %) du groupe REVOLADE et 6 patients sur 484 (1 %) du groupe placebo ont eu des manifestations thromboemboliques. Les complications thrombotiques ou thromboemboliques signalées comprenaient des manifestations veineuses et artérielles. La plupart des manifestations thromboemboliques se sont révélées sans gravité et n'étaient plus présentes à

la fin de l'étude. La thrombose de la veine porte a été la manifestation thromboembolique la plus courante dans les deux groupes de traitement (taux de 2 % sous REVOLADE contre < 1 % sous placebo). On n'a relevé aucun lien temporel particulier entre le début du traitement et les manifestations thromboemboliques. Le risque de telles manifestations était plus grand chez les patients qui présentaient une faible albuminémie (≤ 35 g/L), obtenaient un score MELD ≥ 10 ou avaient plus de 60 ans. On ne doit administrer REVOLADE à ces patients qu'après avoir mûrement soupesé les bienfaits escomptés et les risques du traitement. Il convient de surveiller étroitement les patients afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de manifestation thromboembolique.

Pendant les études cliniques, de même qu'après la commercialisation du produit, des cas de microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë ont été signalés lors de l'administration de REVOLADE à des patients atteints de TI. L'arrêt du traitement par REVOLADE a permis un rétablissement partiel de la fonction rénale, mais dans un cas, celle-ci s'est détériorée en cours de traitement. Dans certains de ces cas de microangiopathie thrombotique accompagnée d'insuffisance rénale aiguë, les patients présentaient des facteurs de risque concomitants de thromboembolie, comme le syndrome des antiphospholipides et le lupus érythémateux disséminé.

On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre REVOLADE à des patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie incluant, sans s'y limiter, les suivants : facteurs de risque héréditaires (p. ex., facteur V de Leiden) ou acquis (p. ex., déficit en antithrombine III, syndrome des antiphospholipides et lupus érythémateux disséminé), âge avancé, immobilisation prolongée, tumeur maligne, hormonothérapie contraceptive ou substitutive, chirurgie/traumatisme, obésité et tabagisme. On doit surveiller étroitement la numération plaquettaire et envisager de réduire la dose de REVOLADE ou de cesser d'administrer ce médicament si la numération plaquettaire excède les valeurs visées (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). On doit soupeser les risques et les bienfaits escomptés du traitement chez les patients exposés aux manifestations thromboemboliques, peu importe leur cause.

Récurrence de la thrombopénie après l'arrêt du traitement par REVOLADE : Il est probable qu'il y ait récurrence de la thrombopénie chez les patients atteints de TI après l'arrêt du traitement par REVOLADE. En effet, chez la majorité des patients, le nombre de plaquettes est revenu aux valeurs préthérapeutiques dans les 2 semaines qui ont suivi l'interruption du traitement (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), ce qui amplifie le risque d'hémorragie et, dans certains cas, pourrait en provoquer. Ce risque est d'autant plus grand si on met un terme au traitement par REVOLADE alors que le patient reçoit des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires. Si l'emploi de REVOLADE est interrompu, on recommande de réinstaurer le traitement anti-TI conformément aux lignes directrices en vigueur. Parmi les autres gestes médicaux que l'on pourrait poser, citons l'arrêt du traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire, l'antagonisation de l'anticoagulation ou la transfusion de plaquettes. Après avoir mis fin au traitement par REVOLADE, il faut effectuer une numération plaquettaire toutes les semaines pendant 4 semaines.

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse et risque de myélofibrose : Les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO-R), y compris REVOLADE, pourraient accroître le risque d'apparition ou d'accumulation de dépôts de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.

Au cours d'une étude longitudinale de 2 ans, on a comparé, chez 162 adultes atteints de TI déjà

traitée, les résultats d'une série de biopsies réalisées au départ et après 1, puis 2 ans de traitement par l'eltrombopag. Chez certains patients, on a constaté une hausse du grade initial de la myélofibrose et la formation de fibres de collagène durant le traitement (voir la section [8.3 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques, Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse](#)). Chez 3 des 4 patients ayant subi une biopsie post-thérapeutique visant à évaluer la réversibilité de la fibrose, celle-ci a révélé une baisse du grade de la myélofibrose après l'arrêt du traitement. On n'a pas établi la pertinence clinique de ces observations. Aucun des patients n'a présenté de symptômes cliniques caractéristiques d'un dysfonctionnement médullaire, ni d'anomalies inquiétantes des résultats de la formule sanguine ou des frottis de sang périphérique.

Lors des études cliniques menées auprès d'adultes atteints de TI, 3 patients ont cessé le traitement par l'eltrombopag en raison de dépôts de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.

Avant d'entreprendre un traitement par REVOLADE, il convient d'examiner de près les frottis de sang périphérique afin de recenser les anomalies dans la morphologie des cellules. Une fois la dose stable de REVOLADE établie, il convient d'examiner les frottis de sang périphérique et d'obtenir une formule sanguine tous les mois afin de déceler toute aggravation des anomalies morphologiques recensées, d'en détecter de nouvelles (p. ex. globules rouges nucléés ou en forme de larme ou globules blancs immatures) ou d'objectiver une cytopénie. Le cas échéant, on cessera le traitement par REVOLADE et on envisagera de pratiquer une biopsie de la moelle osseuse aux fins d'analyses, dont une épreuve par coloration visant à détecter une fibrose.

Hépatique/Biliaire/Pancréatique

Hépatotoxicité : L'administration de REVOLADE peut perturber la fonction hépatique et causer une hépatotoxicité sévère et, potentiellement, une atteinte hépatique mortelle.

Des cas de lésions hépatiques médicamenteuses sévères ont été rapportés durant les études cliniques et la pharmacovigilance. Au cours des études cliniques, la hausse des valeurs de laboratoire pour la fonction hépatique s'est produite environ trois mois après le début du traitement par REVOLADE; dans tous les cas, ces événements se sont résolus suivant l'arrêt de REVOLADE.

Au cours des études cliniques contrôlées réalisées chez des adultes et des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique traités par REVOLADE (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)), on a observé des hausses des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de bilirubine indirecte (non conjuguée). Ces augmentations étaient majoritairement légères (grade 1 ou 2) et réversibles. En outre, elles ne s'accompagnaient d'aucun symptôme d'importance clinique laissant croire à une atteinte de la fonction hépatique. Dans l'ensemble des trois études de phase III contrôlées par placebo menées chez des adultes atteints de TI chronique, des épreuves fonctionnelles hépatiques ont permis de constater la présence d'une anomalie de grade 4 chez un patient du groupe placebo et un patient du groupe traité par REVOLADE. Lors de deux études contrôlées par placebo réalisées auprès d'enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique, on a observé des concentrations d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 5 (4,7 %) patients du groupe REVOLADE et aucun (0 %) patient du groupe placebo. Chez 2 des 5 patients sous REVOLADE (1 Blanc et 1 Asiatique du Sud), les taux d'ALT étaient ≥ 5 fois la LSN. Le plus souvent, les anomalies des résultats aux épreuves hépatobiliaires et les effets

indésirables hépatobiliaires sont survenus chez des patients âgés de 6 à 11 ans. Parmi les 171 patients qui ont reçu au moins une dose de REVOLADE, à quelque moment que ce soit lors de l'une ou l'autre des études (durée médiane du traitement : 171 jours), 7 autres patients ont présenté des taux d'ALT ≥ 3 fois la LSN; chez 5 de ces derniers (1 Blanc, 4 Asiatiques), les taux d'ALT étaient ≥ 5 fois la LSN.

Au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hépatite C chronique, 11 patients traités par REVOLADE (1 %) ont subi une lésion hépatique médicamenteuse. Lors de deux études contrôlées menées chez des patients thrombopéniques infectés par le VHC, on a signalé des concentrations d'ALT ou d'AST ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez 34 % et 38 % des patients sous REVOLADE et sous placebo, respectivement. L'administration de REVOLADE en association avec le péginterféron et la ribavirine a donné lieu à des cas d'hyperbilirubinémie indirecte. Globalement, on a rapporté des taux de bilirubine totale $\geq 1,5$ fois la LSN chez 76 % des patients sous REVOLADE et 50 % des patients sous placebo.

Dans l'étude à un seul volet sur la monothérapie pour l'anémie aplasique sévère réfractaire, des effets indésirables dus à l'élévation des taux de transaminases ont été signalés chez 26 % (11/43) des patients. Une élévation simultanée des concentrations d'ALT ou d'AST à > 3 fois la LSN et du taux de bilirubine totale à $> 1,5$ fois la LSN a été observée chez 5 % des patients. Des élévations de l'ALT ou de l'AST à > 3 fois et à > 5 fois la LSN ont été signalées chez 21 % et 9 % des patients, respectivement. On a observé un taux de bilirubine totale $> 1,5$ fois la LSN chez 14 % des patients.

Il convient de doser l'ALT, l'AST et la bilirubine sériques avant d'entreprendre le traitement par REVOLADE, toutes les 2 semaines durant la phase d'ajustement posologique, puis 1 fois par mois lorsque la dose stable est établie. L'eltrombopag inhibe l'UGT1A1 et l'OATP1B1 (voir [14.1 Pharmacologie détaillée](#)), ce qui pourrait entraîner une hyperbilirubinémie indirecte. Si la bilirubinémie est élevée, on doit effectuer un fractionnement. En cas de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, on doit répéter ces épreuves dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies se confirment, on doit répéter ces épreuves jusqu'à la normalisation des résultats ou jusqu'à ce que ces derniers se stabilisent ou retournent aux valeurs préthérapeutiques. On doit cesser l'emploi de REVOLADE si les concentrations d'ALT augmentent jusqu'à représenter ≥ 3 fois la LSN chez des patients affichant une fonction hépatique normale ou ≥ 3 fois les concentrations initiales (ou > 5 fois la LSN, selon le chiffre le plus bas) chez des patients affichant une hausse des transaminases avant le traitement et si elles :

- grimpent progressivement, ou
- demeurent élevées pendant ≥ 4 semaines, ou
- sont accompagnées de hausses des concentrations de la bilirubine directe, ou
- s'accompagnent de symptômes cliniques évoquant une lésion hépatique ou de signes de décompensation hépatique.

Insuffisance hépatique : La prudence est de mise lorsqu'on administre REVOLADE à des patients accusant une hépatopathie, peu importe sa gravité, car l'exposition à l'eltrombopag augmente parallèlement à l'aggravation de l'insuffisance hépatique (voir la section [10.3 Pharmacocinétique, Populations et états pathologiques particuliers, Insuffisance hépatique](#)). REVOLADE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de TI ou d'anémie aplasique sévère et d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh), à moins que les bienfaits escomptés du traitement ne l'emportent sur les risques connus de

thrombose de la veine porte, qui peut être mortelle. La dose initiale de REVOLADE doit être moins élevée chez ces patients (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Toutes indications, Insuffisance hépatique](#)). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

REVOLADE est contre-indiqué chez les patients accusant une insuffisance hépatique sévère (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Comme nous disposons de peu de données sur les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), il a été impossible d'établir le rapport des bienfaits du traitement en regard des risques qu'il comporte au sein de cette population.

Décompensation hépatique – administration concomitante d'interféron : Chez les patients porteurs d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C qui présentent une cirrhose du foie, un risque de décompensation hépatique, voire de décès, peut exister au cours du traitement par le péginterféron et la ribavirine. Le risque de décompensation hépatique s'avérait trois fois plus grand et le risque d'effets indésirables d'issue fatale était accru chez les patients qui présentaient une faible albuminémie (< 35 g/L) ou un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) de 10 ou plus au début de l'étude comparativement aux patients qui ne présentaient pas d'hépatopathie parvenue à un stade avancé.

Dans le cadre des deux études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC et de thrombopénie, la fréquence des effets indésirables liés à la décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse et péritonite bactérienne spontanée) qui sont survenus s'est avérée plus grande dans le groupe traité par REVOLADE (11 %) par comparaison au groupe placebo (6 %).

On ne doit administrer REVOLADE à ces patients qu'après avoir mûrement soupesé les bienfaits escomptés et les risques associés au traitement. Il convient de surveiller étroitement les patients qui présentent ces caractéristiques afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de décompensation hépatique.

Surveillance et tests de laboratoire

Formule sanguine : Il convient d'effectuer une formule sanguine, y compris une numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, avant, pendant et après le traitement par REVOLADE. Avant d'amorcer le traitement par REVOLADE, on examinera les résultats de la formule leucocytaire du sang périphérique afin de déterminer l'ampleur des anomalies leucocytaires et érythrocytaires. On réalisera aussi une formule sanguine, y compris une numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, toutes les semaines pendant la phase d'ajustement posologique, puis tous les mois une fois que la dose stable de REVOLADE aura été établie. La dose de REVOLADE peut devoir être modifiée en fonction de la numération plaquettaire (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Il faut examiner les frottis de sang périphérique et effectuer une formule sanguine complète tous les mois afin de repérer toute apparition ou aggravation d'anomalies morphologiques ou de cytopénie(s). Le cas échéant, cesser le traitement par REVOLADE et envisager de pratiquer une biopsie de la moelle osseuse, dont une épreuve par coloration visant à détecter une fibrose. Pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par REVOLADE, on procédera toutes les semaines à une formule sanguine, y compris une numération plaquettaire.

Épreuves fonctionnelles hépatiques : Il convient de doser l'ALT, l'AST et la bilirubine

sériques avant d'entreprendre le traitement par REVOLADE, toutes les 2 semaines durant la phase d'ajustement posologique, puis 1 fois par mois lorsque la dose stable est établie. Si la bilirubinémie est élevée, on effectuera un fractionnement. En cas de résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques, on répétera ces épreuves dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies se confirment, on répétera ces épreuves toutes les semaines jusqu'à la normalisation des résultats ou jusqu'à ce que ces derniers se stabilisent ou retournent aux valeurs préthérapeutiques. On cessera l'administration de REVOLADE si les anomalies révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques sont importantes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Examen de la moelle osseuse : Chez les patients atteints de TI, on doit envisager de réaliser une ponction et une biopsie de la moelle osseuse au cours de la maladie et du traitement, particulièrement chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes généraux ou des signes anormaux, comme une hausse de la numération des cellules blastiques du sang périphérique. Chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère affichant une réponse insuffisante aux immunosuppresseurs, il est recommandé de procéder à l'aspiration de moelle osseuse en vue de détecter toute anomalie cytogénétique avant l'amorce du traitement par REVOLADE, puis 3 et 6 mois après celle-ci. Il faut songer à cesser l'administration de REVOLADE advenant de nouvelles anomalies cytogénétiques.

Veillez consulter la monographie du péginterféron et de la ribavirine pour prendre connaissance des directives visant la réduction de la dose, la cessation du traitement et les tests de grossesse requis.

Ophtalmologique

Cataractes : Lors des deux études cliniques de phase III contrôlées menées chez des adultes thrombopéniques infectés par le VHC (n = 1 439) qui recevaient de l'interféron, la progression de cataracte(s) pré-existante(s) ou l'apparition de cataracte en cours de traitement a été signalée chez 8 % des patients sous REVOLADE et 5 % des patients sous placebo. Au cours d'une étude de prolongation non comparative menée auprès d'adultes atteints de TI chronique, on a noté la formation de cataractes chez 9 % des patients; celle-ci a été classée en tant qu'effet indésirable grave dans 5 % des cas. Lors des études toxicologiques réalisées sur l'eltrombopag, on a observé la formation de cataractes chez des rongeurs (voir la section [16 Toxicité de doses répétées](#)).

Lors de deux études contrôlées par placebo réalisées auprès d'enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique, on a noté la formation de cataractes chez 2 des patients qui avaient reçu au moins une dose de REVOLADE à quelque moment que ce soit en cours d'étude. Par ailleurs, on a constaté des opacités de l'œil dans le cadre d'études menées sur des rats non sevrés (chez des animaux n'ayant pas toléré la dose administrée) et de jeunes souris (qui elles avaient toléré la dose administrée; voir la section [16 Toxicité juvénile](#)).

On doit veiller à ce que les patients passent un examen ophtalmologique avant le traitement par REVOLADE et fassent l'objet d'une surveillance régulière durant le traitement visant à déceler tout signe ou symptôme de cataractes.

Rénal

Insuffisance rénale : L'exposition à l'eltrombopag peut être réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir la section [10.3 Pharmacocinétique](#)).

Les patients dont la fonction rénale est altérée doivent utiliser REVOLADE avec circonspection et sous surveillance étroite, par exemple en se prêtant à des dosages de la créatininémie et/ou à des analyses d'urine (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Toutes indications, Insuffisance rénale](#)).

Les données concernant l'utilisation de REVOLADE chez des patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min) sont peu nombreuses. De façon générale, il n'est donc pas recommandé d'employer ce médicament chez ces patients.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Fertilité

L'eltrombopag n'a pas altéré la fertilité des rates et des rats lorsqu'il leur a été administré à des doses respectivement 2 et 3 fois supérieures à l'exposition clinique humaine d'après l'ASC (voir la section [16 Effets nocifs sur la reproduction et le développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

REVOLADE n'a été l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte. On ne doit utiliser REVOLADE pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés justifient les risques possibles pour le fœtus.

Lors d'études où il a été administré à des rates et à des lapines gravides, l'eltrombopag a provoqué quelques cas de formation d'une cote cervicale (anomalie fœtale) parallèlement à une diminution du poids des fœtus aux doses qui se sont révélées toxiques pour les mères (voir la section [16 Effets nocifs sur la reproduction et le développement](#)).

Chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, REVOLADE doit être administré en association avec le péginterféron et la ribavirine. Des effets tératogènes et/ou embryocides ont été démontrés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine, tandis que des effets abortifs ont été objectivés chez des animaux ayant reçu de l'interféron. Veuillez consulter les renseignements thérapeutiques relatifs au péginterféron et à la ribavirine pour obtenir plus de détails à ce sujet.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si l'eltrombopag est excrété dans le lait maternel humain. Des études menées chez l'animal ont montré que l'eltrombopag est probablement excrété dans le lait des femelles (voir la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)); c'est pourquoi on ne peut exclure un risque pour les enfants allaités. Il est donc déconseillé d'administrer REVOLADE aux femmes allaitantes, sauf si les avantages escomptés du traitement pour la mère justifient les risques qu'il pourrait comporter pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE n'ont pas été établies chez les patients atteints de TI âgés de moins de 1 an. On dispose de données très limitées sur l'emploi du médicament chez les patients atteints de TI chronique âgés de 1 à 2 ans. Des cataractes ont été observées lors d'études cliniques menées auprès d'enfants/adolescents atteints de TI et de

bébés rongeurs; leur formation était en fonction de l'âge, la plus forte fréquence ayant été relevée chez les animaux les plus jeunes. Les données cliniques sont insuffisantes pour déterminer si le risque de cataracte lié à REVOLADE est accru chez les enfants/adolescents. Quoi qu'il en soit, on doit veiller à ce que les patients de tout âge passent un examen ophtalmologique avant le traitement par REVOLADE et fassent l'objet d'une surveillance régulière durant le traitement visant à déceler tout signe ou symptôme de cataractes.

L'innocuité et l'efficacité de REVOLADE chez les enfants atteints d'une infection chronique par le VHC ou d'anémie aplasique sévère n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Gériatrie (> 65 ans) : Les études cliniques portant sur REVOLADE n'ont pas été menées auprès d'un nombre suffisant de patients de 65 ans ou plus pour déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes. En général, la prudence est de mise lors de l'administration de REVOLADE et de la surveillance du traitement chez les patients âgés, car l'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque de même que les affections ou les pharmacothérapies concomitantes sont plus fréquentes dans leur cas.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable grave survenu le plus souvent dans le cadre des études cliniques sur la TI a été l'hémorragie; la plupart des réactions hémorragiques se sont produites après que l'on a mis fin au traitement par REVOLADE (eltrombopag). Parmi les autres effets indésirables graves, citons les anomalies des résultats des épreuves fonctionnelles hépatiques et les complications thromboemboliques.

L'analyse des données recueillies chez tous les adultes atteints de TI chronique traités par REVOLADE au cours de 5 études cliniques, dont 3 étaient contrôlées et 2 ne l'étaient pas, a révélé que la durée médiane d'exposition à REVOLADE s'élevait à 379 jours. Si on l'exprime en années-patients, l'exposition à REVOLADE se chiffrait à 584. D'après l'analyse finale des données recueillies chez des adultes atteints de TI chronique traités par REVOLADE au cours d'une étude de prolongation non comparative, la dose quotidienne médiane était de 51 mg et la durée médiane d'exposition au médicament, de 865 jours. On a démontré l'innocuité de REVOLADE chez des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique traitée antérieurement grâce à une analyse effectuée au sein d'une population regroupant 157 patients, dont 107 ont reçu du REVOLADE et 50, un placebo. L'exposition médiane à REVOLADE s'est chiffrée à 91 jours durant la période de randomisation. Les effets indésirables observés le plus souvent avec REVOLADE (à une fréquence $\geq 10\%$ et plus élevée qu'avec le placebo) ont été l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Le taux d'abandon du traitement à l'étude pour cause d'effets indésirables s'est établi à 1,9 % et à 2,0 % dans les groupes REVOLADE et placebo, respectivement.

Dans les études cliniques sur le VHC, l'innocuité de REVOLADE administré en association avec l'interféron et la ribavirine est étayée par une base de données cliniques portant sur 1 576 adultes traités par l'eltrombopag ayant participé à deux études clés de phase III contrôlées par placebo et à une étude complémentaire de phase II. Au total, cette population cumule 674,06 années-patients d'exposition à l'eltrombopag. Les effets indésirables signalés le

plus fréquemment ont été la fatigue, les céphalées, la myalgie, la fièvre et les frissons. Il convient de consulter la monographie du péginterféron et de la ribavirine pour prendre connaissance de renseignements pertinents sur l'innocuité de ces produits.

Dans l'étude déterminante de phase II sur l'anémie aplasique sévère (n = 43), les effets indésirables liés au médicament les plus fréquents ont été les suivants : nausées, fatigue, toux, diarrhée et céphalées. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la neutropénie fébrile, la sepsie et l'infection virale.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Thrombopénie immunologique (TI) chronique chez l'adulte

L'innocuité de REVOLADE a été démontrée dans le cadre de deux études contrôlées par placebo et réalisées à double insu avec répartition aléatoire auprès de 211 adultes atteints de TI chronique déjà traitée (voir section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). La plupart des effets indésirables associés à REVOLADE étaient d'intensité légère ou modérée, sont apparus tôt pendant le traitement et ont rarement limité ce dernier. Les effets indésirables les plus courants ont été les nausées, les vomissements, la diarrhée et les céphalées. Les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez au moins 1 % des patients adultes et plus souvent dans le groupe traité que dans le groupe placebo lors d'une étude de phase III de 6 semaines à double insu et contrôlée par placebo (TRA100773B) et de l'étude RAISE (TRA102537), qui a duré 6 mois, sont présentés dans le Tableau 5 et le Tableau 6, respectivement.

On a évalué l'innocuité de REVOLADE au long cours dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte ne comportant qu'un seul groupe (EXTEND; TRA105325). Les 302 adultes admis étaient atteints de TI chronique déjà traitée et avaient déjà participé à une étude sur l'eltrombopag. Dans l'ensemble, les données recueillies au cours de cette étude reflètent le profil d'innocuité connu de REVOLADE. Les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez au moins 3 % des patients sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 5 Effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des adultes atteints de TI au cours d'une période de 6 semaines (étude TRA100773B)

Appareil ou système/effet indésirable	Groupe, n (%)	
	REVOLADE n = 76	Placebo n = 38
Troubles cardiaques		
Tachycardie sinusale	1 (1)	0
Système gastro-intestinal		

Nausées	4 (5)	0
Vomissements	2 (3)	0
Distension abdominale	1 (1)	0
Constipation	1 (1)	0
Diarrhée	1 (1)	0
Hémorroïdes	1 (1)	0
Troubles hépatobiliaires		
Anomalies de la fonction hépatique	1 (1)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	2 (3)	0
Malaise	1 (1)	0
Analyses		
Hausse de la concentration des protéines totales	3 (4)	1 (3)
Hausse de la concentration d'ALT	2 (3)	0
Hausse de la concentration d'AST	2 (3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypokaliémie	1 (1)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Myalgie	3 (4)	0
Arthralgie	1 (1)	0
Ostéalgie	1 (1)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	4 (5)	1 (3)
Troubles psychiatriques		
Troubles du sommeil	1 (1)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Alopécie	1 (1)	0
Sueurs nocturnes	1 (1)	0

Tableau 6 Effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 1 % des adultes atteints de TI au cours d'une période de 6 mois (RAISE)

Appareil ou système/effet indésirable	Groupe, n (%)
---------------------------------------	---------------

	REVOLADE n = 135	Placebo n = 61
Troubles oculaires		
Sécheresse oculaire	2 (1)	0
Système gastro-intestinal		
Nausées	6 (4)	0
Constipation	3 (2)	1 (2)
Diarrhée	4 (3)	0
Sécheresse de la bouche	3 (2)	0
Vomissements	2 (1)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Sensation de chaleur	2 (1)	0
Troubles hépatobiliaires		
Anomalies de la fonction hépatique	2 (1)	0
Analyses		
Hausse de la concentration d'ALT	6 (4)	2 (3)
Hausse de l'hémoglobine	2 (1)	0
Hausse des transaminases	2 (1)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	2 (1)	0
Troubles du système nerveux		
Céphalées	15 (11)	5 (8)
Paresthésie	3 (2)	0
Troubles de la peau et des tissus sous- cutanés		
Hyperhidrose	3 (2)	0
Éruption cutanée	2 (1)	0

EXTEND (TRA105325)

Tableau 7 Effets indésirables liés au médicament survenus chez au moins 3 % des adultes atteints de TI chronique lors de l'étude EXTEND (population évaluée pour l'innocuité)

Terme privilégié	Eltrombopag N = 302
-------------------------	--------------------------------

Terme privilégié	Eltrombopag N = 302
Tous EI; n (%)	133 (44)
Céphalées	30 (10)
Hausse de l'alanine aminotransférase	16 (5)
Hausse de l'aspartate aminotransférase	15 (5)
Cataracte	15 (5)
Fatigue	14 (5)
Hausse de la bilirubinémie	12 (4)
Nausées	11 (4)
Hyperbilirubinémie	9 (3)
Diarrhée	8 (3)

L'innocuité du REVOLADE a aussi été évaluée chez tous les patients traités au cours de 7 études cliniques sur la TI menées chez des adultes (N = 763 patients sous REVOLADE et 179 patients sous placebo). Des manifestations thromboemboliques ont été signalées chez 6 % des patients sous REVOLADE, mais aucun des patients témoins, alors que 1,2 % des patients traités par REVOLADE, et 0 % des patients témoins, ont présenté une microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë. La bouche sèche a été signalée chez 1 % des patients traités par REVOLADE contre 0 % des patients traités par placebo. Des douleurs dorsales ont été signalées chez 10,5 % des patients traités par REVOLADE contre 1,7 % des patients traités par placebo.

Infection chronique par le virus de l'hépatite C

Les études multicentriques à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo ENABLE 1 (n = 716, 715 patients traités avec REVOLADE) et ENABLE 2 (n = 805) visaient à évaluer l'efficacité et l'innocuité de REVOLADE chez 715 patients thrombopéniques infectés par le VHC qui étaient par ailleurs des candidats à un traitement antiviral (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Dans le cadre des études sur le VHC, la population de l'analyse de l'innocuité était formée par l'ensemble des patients ayant reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, le médicament à l'essai en double insu au cours de la seconde partie des études ENABLE 1 (REVOLADE : n = 449, placebo : n = 232) et ENABLE 2 (REVOLADE : n = 506, placebo : n = 252).

Le Tableau 8 présente les effets indésirables qui ont été les plus fréquents, à savoir ceux survenus le plus souvent parmi les patients traités par l'eltrombopag, et qui ont été signalés au cours de la phase à double insu des études ENABLE 1 et ENABLE 2 (chez au moins 3 % des patients sous REVOLADE comparativement au placebo).

Tableau 8 Effets indésirables du médicament (grades 2-4) survenus chez au moins 3 % des patients ayant participé à deux études contrôlées par placebo (ENABLE 1 et ENABLE 2) menées chez des adultes atteints d'une infection chronique par

le virus de l'hépatite C

Appareil ou système/effet indésirable	Eltrombopag (n = 955)	Placebo (n = 484)
TOUT EFFET	769 (81 %)	392 (81 %)
Troubles du système sanguin et lymphatique		
Anémie	236 (25 %)	112 (23 %)
Lymphopénie	26 (3 %)	10 (2 %)
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Fatigue	104 (11 %)	45 (9 %)
Pyrexie	71 (7 %)	33 (7 %)
Asthénie	54 (6 %)	16 (3 %)
Maladie pseudo-grippale	52 (5 %)	23 (5 %)
Œdème périphérique	38 (4 %)	5 (1 %)
Irritabilité	25 (3 %)	6 (1 %)
Frissons	24 (3 %)	10 (2 %)
Troubles gastro-intestinaux		
Diarrhée	60 (6 %)	15 (3 %)
Ascite	51 (5 %)	14 (3 %)
Douleur abdominale	30 (3 %)	11 (2 %)
Vomissements	22 (2 %)	8 (2 %)
Douleur abdominale haute	18 (2 %)	6 (1 %)
Analyses		
Hausse de la bilirubinémie	58 (6 %)	11 (2 %)
Leucopénie	44 (5 %)	21 (4 %)
Perte pondérale	43 (5 %)	14 (3 %)
Baisse de l'hémoglobine	41 (4 %)	16 (3 %)
Infections et infestations		
Infection urinaire	34 (4 %)	12 (2 %)
Bronchite	19 (2 %)	6 (1 %)
Pneumonie	15 (2 %)	8 (2 %)
Troubles psychiatriques		

Appareil ou système/effet indésirable	Eltrombopag (n = 955)	Placebo (n = 484)
Insomnie	51 (5 %)	22 (5 %)
Dépression	38 (4 %)	18 (4 %)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	54 (6 %)	24 (5 %)
Encéphalopathie hépatique	21 (2 %)	1 (< 1 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Prurit	26 (3 %)	7 (1 %)
Éruption cutanée	26 (3 %)	9 (2 %)
Troubles hépatobiliaires		
Hyperbilirubinémie	68 (7 %)	14 (3 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	27 (3 %)	14 (3 %)
Myalgie	26 (3 %)	5 (1 %)
Dorsalgie	21 (2 %)	4 (< 1 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	30 (3 %)	7 (1 %)
Dyspnée	21 (2 %)	7 (1 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte de l'appétit	30 (3 %)	15 (3 %)
Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes)		
Néoplasme hépatique malin	34 (4 %)	13 (3 %)

Au cours de la phase à double insu des études ENABLE 1 et ENABLE 2, on a noté la formation de nouvelles cataractes chez 8 % des patients traités par REVOLADE et 5 % de ceux qui recevaient le placebo.

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement sans insu par REVOLADE au cours de la première partie des études ENABLE 1 et 2 (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)) ont été les céphalées, la fatigue, les nausées, la diarrhée et l'insomnie.

L'innocuité de REVOLADE a aussi été évaluée chez tous les patients traités par REVOLADE au cours des deux études contrôlées, y compris les patients qui ont initialement reçu REVOLADE

dans la phase précédant la phase de traitement par un antiviral et qui ont ensuite été affectés au hasard au placebo (N = 1520 patients traités par REVOLADE). Des manifestations thromboemboliques (y compris une thrombose de la veine porte) ont été signalées chez 3 % des patients sous REVOLADE et chez 1 % des patients témoins. Une insuffisance hépatique a été signalée chez 1 % des patients traités, et moins de 1 % des patients témoins.

Anémie aplasique sévère

Dans l'étude de phase II à un seul volet, 43 patients atteints d'anémie aplasique sévère ont reçu REVOLADE, dont 11 (26 %) pendant > 6 mois et 7 (16 %) pendant > 1 an. (Voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Les effets indésirables les plus fréquents (ayant touché ≥ 20 % des patients) ont été les nausées, la fatigue, la toux, la diarrhée et les céphalées.

Tableau 9 Effets indésirables signalés à une fréquence > 5 % lors de l'étude de phase II à un seul volet chez des adultes atteints d'anémie aplasique sévère (étude ELT112523)

Effet indésirable	REVOLADE (N = 43) (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	33
Diarrhée	21
Douleur abdominale	12
Inconfort abdominal	9
Saignement des gencives	9
Ulcères de la muqueuse buccale	9
Douleur buccale	7
Vomissements	7
Troubles généraux et réactions au point d'administration	
Fatigue	30
Pyrexie	14
Asthénie	9
Frissons	9
Œdème périphérique	7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	
Toux	23
Douleur oropharyngée	14
Rhinorrhée	12

Effet indésirable	REVOLADE (N = 43) (%)
Dyspnée à l'effort	9
Épistaxis	9
Troubles hépatobiliaires	
Hyperbilirubinémie*	7
Troubles du système nerveux	
Céphalées	21
Étourdissements	14
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	
Douleurs aux extrémités	19
Arthralgie	12
Spasmes musculaires	12
Dorsalgie	9
Analyses	
Hausse des transaminases	12
Résultats anormaux aux épreuves fonctionnelles hépatiques	9
Hausse de l'alanine aminotransférase	7
Hausse de l'aspartate aminotransférase	7
Hausse de la créatine kinase sanguine	7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Pétéchies	7
Éruption cutanée	7
Troubles oculaires	
Sécheresse oculaire	9
Troubles psychiatriques	
Insomnie	9
Anxiété	7
Dépression	7
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Surcharge en fer	7

* Comprend les termes privilégiés *hausse du taux sanguin de bilirubine* et *hyperbilirubinémie*.

Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la neutropénie fébrile, la sepsie et l'infection virale.

Quatre patients (9 %) ont cessé le traitement par REVOLADE en raison d'effets indésirables (cataracte, inconfort abdominal, hépatite B aiguë et sepsie).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Thrombopénie immunologique (TI) chronique – Enfants/adolescents

PETIT2 (TRA115450)

Les données présentées ci-après proviennent de 92 enfants/adolescents (âgés de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique exposés à REVOLADE pendant une période médiane de 91 jours durant la période de traitement à répartition aléatoire d'une étude de phase III avec répartition aléatoire, contrôlée par placebo et intitulée PETIT2 (voir la section [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

La fréquence globale d'effets indésirables a été plus élevée dans le groupe REVOLADE (81 %) que dans le groupe placebo (72 %). Des effets indésirables de grade 3 ont touché 13 % des patients traités dans le groupe REVOLADE, comparativement à 7 % des patients témoins; ils étaient principalement de nature hépatobiliaire dans le groupe REVOLADE, et de nature hémorragique dans le groupe placebo. On peut également observer les réactions indésirables de la population adulte atteinte de TI (tableaux 5, 6 et 7) au sein de la population pédiatrique atteintes de TI.

On trouve au Tableau 10 les effets indésirables survenus le plus souvent (chez au moins 3 % des enfants/adolescents de 1 an ou plus) lors de l'étude PETIT2, et dont la fréquence a été plus élevée sous REVOLADE que sous placebo.

Tableau 10 Effets indésirables (≥ 3 %) survenus plus souvent sous REVOLADE que sous placebo chez les enfants/adolescents de 1 an ou plus atteints de TI chronique lors de l'étude PETIT2 (période de traitement à répartition aléatoire; population évaluée pour l'innocuité)

Appareil ou système/effet indésirable	Groupe, n (%)	
	REVOLADE n = 63	Placebo n = 29
Système gastro-intestinal		
Douleur abdominale	6 (9,5)	0
Diarrhée	3 (4,8)	0
Odontalgie	3 (4,8)	0
Troubles généraux et réactions au point d'administration		
Pyrexie	4 (6,3)	1 (3,4)
Infections et infestations		
Rhinopharyngite	11 (17,5)	2 (6,9)
Infection des voies respiratoires supérieures	7 (11,1)	1 (3,4)

Appareil ou système/effet indésirable	Groupe, n (%)	
	REVOLADE n = 63	Placebo n = 29
Analyses		
Hausse de la concentration d'AST	4 (6,3)	0
Hausse de la concentration d'ALT	3 (4,8)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Perte de l'appétit	3 (4,8)	0
Carence en vitamine D	3 (4,8)	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	7 (11,1)	0
Douleur oropharyngée	3 (4,8)	0
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	3 (4,8)	0

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Réactions indésirables dans le cadre de l'essai clinique survenant chez < 1 % des patients adultes atteints de TI

Les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez < 1 % des patients traités par REVOLADE (mais plus souvent que chez les patients recevant le placebo) lors de 2 études de phase III contrôlées par placebo et réalisées à double insu sont énumérés ci-dessous. Ils sont classés en fonction des appareils et systèmes de l'organisme.

Troubles du système sanguin et lymphatique : augmentation du taux de réticuline dans la moelle osseuse

Troubles cardiaques : tachycardie

Troubles auriculaires et labyrinthiques : vertiges

Troubles oculaires : douleur oculaire, augmentation de la production de larmes, opacité cristallinienne, modification de la pigmentation rétinienne, hémorragie, diminution de l'acuité visuelle

Troubles gastro-intestinaux : douleur abdominale, douleur abdominale haute, dyspepsie, altération de la couleur des selles, glossodynie, malaise buccal

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, inflammation des plaies, sensation de corps étranger

Troubles hépatobiliaires : lésions hépatiques, hyperbilirubinémie

Infections et infestations : herpès buccal, pharyngite, sinusite

Analyses : hausse de l'albuminémie, augmentation de la concentration sanguine de phosphatases alcalines, hausse de la créatininémie, augmentation de la concentration d'enzymes hépatiques

Troubles métaboliques et nutritionnels : perte de l'appétit

Néoplasmes bénins, malins ou de nature non précisée (y compris les kystes et les polypes) : cancer rectosigmoïde

Troubles du système nerveux : dysesthésie, dysgueusie, hypoesthésie, somnolence

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : vésicules oropharyngées, embolie pulmonaire, infarctus pulmonaire, troubles des sinus

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : sueurs froides, prurit, prurit généralisé, exfoliation cutanée, œdème du visage, urticaire

Troubles vasculaires : thrombose veineuse profonde, bouffées vasomotrices, thrombophlébite superficielle

Dans le cadre d'une autre étude clinique menée chez des patients souffrant de TI chronique, un patient traité par REVOLADE (< 1 %) a subi une lésion hépatique médicamenteuse.

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse :

Au cours d'une étude longitudinale de 2 ans, on a prélevé une série de biopsies médullaires chez 162 adultes atteints de TI déjà traitée. Après 1 ou 2 ans de traitement par l'eltrombopag, on a constaté une hausse du grade initial de la myélofibrose chez 34 % des patients, et la présence de collagène chez 6 patients. La variation des grades de la myélofibrose par rapport au départ est présentée au Tableau 11 (patients pour qui l'on disposait des résultats des biopsies). Au départ, on n'a noté la présence de collagène chez aucun des patients. Chez 3 des 4 patients ayant subi une biopsie post-thérapeutique visant à évaluer la réversibilité de la fibrose, celle-ci a révélé une baisse du grade de la myélofibrose après l'arrêt du traitement; le grade est demeuré inchangé chez le 4^e patient.

Tableau 11 Variations du grade de la myélofibrose par rapport au début de l'étude selon l'European Consensus Scale (échelle de gradation)

Intervalle	Grade maximal durant l'intervalle (N = 162)						
	n	Grade initial	MF-0	MF-1	MF-2	MF-3	Total
1 an	127	MF-0	82 (65)	33 (26)	2 (2)	2 (2)	119 (94)
		MF-1	3 (2)	2 (2)	1 (< 1)	0	6 (5)
		MF-2	0	0	0	0	0

Intervalle	Grade maximal durant l'intervalle (N = 162)						
	n	Grade initial	MF-0	MF-1	MF-2	MF-3	Total
		MF-3	0	0	0	0	0
		Données manquantes	2 (2)	0	0	0	2 (2)
		Total	87 (69)	35 (28)	3 (2)	2 (2)	127 (100)
2 ans	93	MF-0	79 (85)	9 (10)	0	0	88 (95)
		MF-1	2 (2)	1 (1)	0	0	3 (3)
		MF-2	0	0	0	0	0
		MF-3	0	0	0	0	0
		Données manquantes	2 (2)	0	0	0	2 (2)
		Total	83 (89)	10 (11)	0	0	93 (100)

European Consensus Scale (échelle de gradation de la myélobrose [MF]) MF-0 : fibres de réticuline linéaires sans intersection (correspond à une moelle normale); MF-1 : réseau ténu de réticuline avec de nombreuses intersections, surtout dans les régions périvasculaires; MF-2 : augmentation diffuse et dense de la trame de réticuline, avec de très nombreuses intersections et parfois, faisceaux focalisés de fibres épaisses correspondant à du collagène et/ou à une ostéosclérose focale; MF-3 : augmentation dense et diffuse de la trame de réticuline avec de très nombreuses intersections et de gros faisceaux de fibres collagènes, habituellement associés à une ostéosclérose importante.

Effets indésirables dans le cadre de l'essai clinique survenant chez ≤ 5 % des patients adultes atteints d'anémie aplasique sévère

Sont énumérés ci-après les effets indésirables médicamenteux survenus chez ≤ 5 % des patients traités par REVOLADE au cours de l'étude de phase II à un seul volet menée auprès d'adultes atteints d'anémie aplasique sévère.

Troubles du système sanguin et lymphatique : neutropénie, infarctus splénique

Troubles oculaires : cataracte, ictère oculaire, vision trouble, déficience visuelle, corps flottants

Troubles gastro-intestinaux : constipation, distension abdominale, dysphagie, coloration anormale des selles, flatulence, trouble de la motilité gastro-intestinale, enflure de la langue

Troubles généraux et réactions au point d'administration : malaise, douleur

Troubles hépatobiliaires : hyperbilirubinémie, ictère

Analyses : hausse de la bilirubinémie

Troubles métaboliques et nutritionnels : baisse de l'appétit, hypoglycémie, augmentation de l'appétit

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : douleur osseuse, myalgie

Troubles du système nerveux : étourdissements posturaux, syncope

Troubles psychiatriques : insomnie de milieu de nuit

Troubles rénaux et urinaires : chromaturie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : prurit, urticaire, éruption maculaire, lésion cutanée

Dans l'étude de phase II à un seul volet sur l'anémie aplasique sévère, on a effectué des aspirations de moelle osseuse en vue de la détection d'anomalies cytogénétiques. On a signalé l'apparition d'une nouvelle anomalie cytogénétique chez 8 patients; chez 5 d'entre eux, il s'agissait d'une altération du chromosome 7. Trois patients ont reçu un diagnostic de SMD par suite du traitement par REVOLADE.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Réactions indésirables dans le cadre de l'essai clinique survenant chez $\leq 3\%$ des enfants/adolescents

Les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez $< 3\%$ des enfants/adolescents traités par REVOLADE (et plus souvent que chez les patients recevant le placebo) lors de l'étude PETIT2 sont énumérés ci-dessous. Ils sont classés en fonction des appareils et systèmes de l'organisme.

Troubles du système sanguin et lymphatique : anémie

Troubles auriculaires et labyrinthiques : mal des transports

Troubles oculaires : vasculopathie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : gêne abdominale, dyspepsie, hémorragie labiale, hémorragie buccale, nausées

Troubles généraux et réactions au point d'administration : douleur, asthénie, douleur thoracique non cardiaque

Troubles immunitaires : allergie aux substances chimiques

Infections et infestations : bronchite, cellulite, furoncle, herpès, infestation de poux, méningite aseptique, pharyngite, pneumonie, pneumonie fongique, abcès sous-cutané, pharyngite virale

Blessure, empoisonnement et complication des suites d'une intervention : contusion, excoriation, lésion articulaire, lésion des tissus mous

Analyses : allongement du temps de céphaline activée, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, taux anormaux d'alanine aminotransférase, taux anormaux d'aspartate

aminotransférase, hausse de la numération plaquettaire

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : dorsalgie, douleur inguinale, gêne musculosquelettique, ostéoporose

Troubles du système nerveux : étourdissements, somnolence

Troubles psychiatriques : boulimie mentale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme, rhinorrhée, hypertrophie amygdalienne

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : dermatite allergique, éruption cutanée prurigineuse

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été observés après l'homologation de REVOLADE; il s'agit de cas signalés spontanément et d'effets indésirables graves provenant de registres, d'études commanditées par des investigateurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études exploratoires sur des indications non approuvées. Comme ce sont des effets indésirables déclarés volontairement par une population dont la taille est incertaine, leur fréquence ne peut être estimée de manière fiable et est donc considérée comme étant inconnue. Les effets indésirables du médicament sont énumérés selon les classes de systèmes, d'appareils et d'organes définies dans MedDRA.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Coloration anormale de la peau (On a observé chez des patients qui prenaient REVOLADE une coloration anormale de la peau réversible, y compris une hyperpigmentation et un jaunissement de la peau, à des doses de REVOLADE aussi basses que 50 mg par jour; une coloration anormale sclérale a aussi été rapportée en association avec la coloration anormale de la peau chez certains patients. La coloration anormale de la peau a particulièrement été observée chez des patients qui prenaient REVOLADE pour des indications non approuvées lorsque des doses supérieures à 100 mg par jour étaient administrées.)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Des interactions médicamenteuses d'importance clinique dans lesquelles interviendrait la glucuroconjugaison ne devraient pas se produire, puisque les isoenzymes UGT participent peu à la glucuroconjugaison de l'eltrombopag et des médicaments qui pourraient y être associés. On ne s'attend à aucune interaction significative sur le plan clinique si REVOLADE (eltrombopag) et des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP450 sont administrés en concomitance (voir la section [14.1 Interactions pharmacocinétiques](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 12 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Classe de médicaments	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées sous l'effet de l'eltrombopag			
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP	T/EC	<p>Des études réalisées <i>in vitro</i> ont révélé que l'eltrombopag n'est pas un substrat du polypeptide transporteur d'anions organiques qu'est l'OATP1B1, mais un inhibiteur de celui-ci. Des études <i>in vitro</i> ont également démontré que l'eltrombopag est à la fois un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP).</p> <p>Lorsque REVOLADE et la rosuvastatine ont été administrés en concomitance dans le cadre d'une étude clinique sur les interactions médicamenteuses (voir la section 14.1 Interactions pharmacocinétiques), on a noté une augmentation de l'exposition à la rosuvastatine plasmatique. Logiquement, des interactions devraient aussi se produire avec d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase tels que la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine. Des interactions d'importance clinique ne sont toutefois pas à prévoir entre l'eltrombopag et l'atorvastatine ou la fluvastatine.</p>	<p>Quand on administre REVOLADE en concomitance avec des statines, on doit envisager de réduire la dose de ces dernières et instaurer une surveillance étroite du patient. Lors des études cliniques sur REVOLADE, on recommandait de réduire de moitié la dose de rosuvastatine lorsqu'elle était administrée avec celui-ci.</p> <p>L'administration conjointe de REVOLADE et d'autres substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP doit être entreprise avec prudence.</p>
Médicaments qui peuvent abaisser les concentrations plasmatiques d'eltrombopag			

Cyclosporine	EC	L'administration concomitante de REVOLADE et de cyclosporine peut entraîner une baisse des concentrations de REVOLADE (voir la section 14.1 Interactions pharmacocinétiques), bien que le mécanisme exact soit inconnu.	On doit faire preuve de prudence quand on utilise ces médicaments ensemble. On doit surveiller la numération plaquettaire de façon hebdomadaire pendant au moins 2 ou 3 semaines afin d'ajuster correctement la posologie de REVOLADE lorsque le traitement par la cyclosporine est amorcé ou, au contraire, interrompu.
Association alliant le lopinavir et le ritonavir	EC	L'administration concomitante de REVOLADE et de l'association composée de lopinavir et de ritonavir peut se traduire par une baisse de la concentration de l'eltrombopag (voir la section 14.1 Interactions pharmacocinétiques).	On doit faire preuve de prudence quand on utilise ces médicaments ensemble. On doit surveiller la numération plaquettaire de façon hebdomadaire pendant au moins 2 ou 3 semaines afin d'ajuster correctement la posologie de REVOLADE lorsque le traitement par l'association lopinavir-ritonavir est amorcé ou, au contraire, interrompu.
Médicaments qui peuvent agir sur les concentrations plasmatiques d'eltrombopag			
Cations polyvalents (chélation) tels que l'aluminium, le calcium, le fer, le magnésium, le sélénium et le zinc	EC	L'eltrombopag est un chélateur de cations polyvalents (voir la section 14.1 Interactions pharmacocinétiques).	REVOLADE doit être pris au moins 2 heures avant ou 4 heures après l'ingestion d'antiacides, de produits laitiers et de suppléments de minéraux contenant des cations polyvalents, afin d'éviter une réduction importante de l'absorption de REVOLADE (voir les sections 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 14.1 Interactions pharmacocinétiques).

Traitement par le péginterféron alpha-2a/b et la ribavirine	EC	L'administration concomitante de péginterféron alpha-2a (PEGASYS) ou 2b (PEGETRON) et de ribavirine n'a eu aucun effet sur l'exposition à l'eltrombopag lors de 2 études cliniques à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo menées chez des adultes atteints d'hépatite C chronique.	Les concentrations plasmatiques d'eltrombopag ne devraient pas être modifiées si cet agent était administré avec du péginterféron alfa-2a/b et de la ribavirine.
Inhibiteurs de la protéase du VHC			
Bocéprévir et télaprévir	EC	Une étude portant sur l'eltrombopag ainsi que sur le bocéprévir et le télaprévir, deux inhibiteurs de la protéase du VHC, a été menée chez 56 volontaires en bonne santé. L'administration concomitante d'eltrombopag et de télaprévir ou de bocéprévir n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques d'eltrombopag. L'eltrombopag n'a eu aucun effet sur les concentrations plasmatiques de télaprévir. Il n'a pas modifié ni l'ASC ni la C _{max} du bocéprévir, mais a réduit la C _τ de 32 % (voir la section 14.1 Interactions pharmacocinétiques).	Advenant que de l'eltrombopag soit administré avec du bocéprévir ou du télaprévir, les concentrations plasmatiques de ces agents ne devraient pas changer.

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'un seul comprimé de REVOLADE à 50 mg avec un petit-déjeuner type hypercalorique, riche en matières grasses et comprenant des produits laitiers s'est traduite par une baisse des concentrations plasmatiques d'eltrombopag. Les aliments à faible teneur en calcium (< 50 mg de calcium) n'ont pas eu de répercussions majeures sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de leur contenu en calories ou en matières grasses (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), et [14.1 Interactions pharmacocinétiques](#)).

9.6 Interactions médicaments-plante médicinale

Les interactions possibles avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Interférence avec les analyses sérologiques

L'eltrombopag est de couleur intense et pourrait nuire à certaines épreuves de laboratoire. Des cas de coloration anormale du sérum et d'interférence avec les mesures de la bilirubine totale et

de la créatinine ont été signalés chez des patients prenant REVOLADE. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques ne concordent pas, une réévaluation par une autre méthode peut aider à établir la validité du résultat.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La thrombopoïétine (TPO) est la principale cytokine qui intervient dans la régulation de la mégacaryopoïèse et de la synthèse des plaquettes; il s'agit du ligand endogène du récepteur de la thrombopoïétine. REVOLADE (eltrombopag) interagit avec le domaine transmembranaire du récepteur de la TPO humaine et déclenche une cascade de signaux extracellulaires qui ressemblent à ceux provoqués par la TPO endogène sans y être identiques, d'où l'induction de la prolifération et de la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse.

10.2 Pharmacodynamie

L'eltrombopag se distingue de la TPO par les effets qu'il exerce sur l'agrégation plaquettaire. Contrairement à ce qui se passerait avec la TPO, l'exposition de plaquettes humaines saines à l'eltrombopag ne se traduit pas par une amplification de l'agrégation attribuable à l'adénosine-diphosphate (ADP) ni par l'expression de la P-sélectine, pas plus qu'elle n'antagonise l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques (PK) de l'eltrombopag après l'administration d'une dose orale de REVOLADE à des adultes atteints de TI sont répertoriés dans le Tableau 13.

Tableau 13 Concentration plasmatique de l'eltrombopag à l'état d'équilibre – paramètres pharmacocinétiques chez les adultes atteints de thrombopénie immunologique

Dose de REVOLADE (une fois par jour)	N	C _{max} (mcg/mL)	ASC _(0-τ) (mcg.h/mL)
50 mg	34	8,01 (de 6,73 à 9,53)	108 (de 88 à 134)
75 mg	26	12,7 (de 11,0 à 14,5)	168 (de 143 à 198)

Données présentées sous forme de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95 %). Les valeurs de l'ASC_(0-τ) et de la C_{max} sont fondées sur des estimations pharmacocinétiques de la population faites a posteriori.

Les données sur les concentrations plasmatiques d'eltrombopag par rapport au temps obtenues chez 590 patients infectés par le VHC admis aux études de phase III TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec les données obtenues chez des patients infectés par le VHC admis à l'étude de phase II TPL102357 et chez des adultes en bonne santé dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population.

Le Tableau 14 présente, en regard de chaque dose étudiée, une estimation de la C_{max} et de

l'ASC_(0-τ) plasmatiques de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC admis aux études de phase III.

Tableau 14 Concentration plasmatique de l'eltrombopag à l'état d'équilibre – paramètres pharmacocinétiques chez les patients atteints de TI

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

Données présentées sous forme de moyenne géométrique (intervalle de confiance à 95 %). Les valeurs de l'ASC_(0-τ) et de la C_{max} sont fondées sur des estimations pharmacocinétiques de la population faites a posteriori à partir de la plus forte dose documentée pour chaque patient.

Absorption : Après son administration par voie orale, l'eltrombopag est absorbé et sa concentration maximale est atteinte en l'espace de 2 à 6 heures. La prise de REVOLADE avec des antiacides, des produits laitiers, des suppléments de minéraux et d'autres produits renfermant des cations polyvalents réduit significativement l'exposition à l'eltrombopag (voir la section [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). La biodisponibilité absolue de l'eltrombopag après son administration par voie orale à des humains n'a pas été déterminée. Si l'on se fie à l'excrétion urinaire de l'eltrombopag et aux métabolites éliminés dans les fèces, on estime à au moins 52 % l'absorption des substances issues de ce médicament à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique d'eltrombopag en solution dosée à 75 mg.

Distribution : L'eltrombopag se lie fortement aux protéines plasmatiques humaines (dans une proportion > 99 %). L'eltrombopag n'est pas un substrat de la glycoprotéine P ni de l'OATP1B1.

Métabolisme : La biotransformation de l'eltrombopag se fait surtout par clivage, oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique, le glutathion ou la cystéine. Lors d'une étude de radiotraçage réalisée chez des humains, environ 64 % de l'ASC_(0-∞) du C¹⁴ plasmatique correspondait à l'eltrombopag. On a également décelé la présence de métabolites mineurs issus de la glucuroconjugaison et de l'oxydation; moins de 10 % de la radioactivité plasmatique était imputable à chacun d'eux. Selon les résultats d'une étude effectuée chez des humains avec de l'eltrombopag radiomarqué, on estime que 20 % environ de la dose est biotransformée par oxydation. Des études *in vitro* ont permis de découvrir que la CYP1A2 et la CYP2C8 sont les isoenzymes responsables de la biotransformation par voie oxydative, que les uridine-diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A1 et UGT1A3 sont celles qui interviennent dans la glucuroconjugaison, et que les bactéries du tractus gastro-intestinal inférieur pourraient être responsables de la biotransformation par clivage.

Élimination : Une fois absorbé, l'eltrombopag subit une biotransformation considérable. Ce médicament est surtout excrété dans les fèces (59 %), 31 % de la dose se retrouvant dans

l'urine sous forme de métabolites. La molécule mère (eltrombopag olamine) n'est pas décelée dans l'urine sous forme inchangée; elle est excrétée dans les selles dans une proportion correspondant approximativement à 20 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'eltrombopag est de 21 à 32 heures environ.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population chez 168 enfants et adolescents atteints de TI recevant le médicament une fois par jour lors de deux études, TRA108062 (PETIT) et TRA115450 (PETIT 2). Après l'administration orale, la clairance plasmatique apparente (Cl/F) de l'eltrombopag augmentait en fonction du poids corporel. Les effets de la race et du sexe sur la Cl/F estimative de l'eltrombopag étaient comparables chez les enfants/adolescents et les adultes. Les enfants/adolescents atteints de TI qui étaient d'origine est- ou sud-est-asiatique présentaient des valeurs d'ASC_(0-τ) pour l'eltrombopag plasmatique 43 % plus élevées (Cl/F 30 % inférieure) par rapport aux patients non asiatiques. Les enfants/adolescents de sexe féminin atteints de TI présentaient des valeurs d'ASC_(0-τ) pour l'eltrombopag plasmatique 25 % plus élevées (Cl/F 20 % inférieure) par rapport aux patients de sexe masculin.

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag observés chez les enfants et les adolescents atteints de TI sont présentés au Tableau 15.

Tableau 15 Concentration plasmatique de l'eltrombopag à l'état d'équilibre – paramètres pharmacocinétiques chez les enfants et les adolescents atteints de TI (50 mg une fois par jour)

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

Données présentées sous forme de moyenne géométrique (IC à 95 %). Les valeurs de l'ASC_(0-τ) et de la C_{max} sont fondées sur des estimations pharmacocinétiques de la population faites a posteriori pour une dose de 50 mg une fois par jour.

Personnes âgées : Les différences sur le plan de la pharmacocinétique de l'eltrombopag en fonction de l'âge ont été évaluées au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population portant sur 28 patients en bonne santé et 635 patients infectés par le VHC âgés de 19 à 74 ans. D'après une estimation modélisée, l'ASC_(0-τ) plasmatique de l'eltrombopag était environ 36 % supérieure chez les patients âgés (> 60 ans) comparativement aux plus jeunes (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Sexe : L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 111 adultes en bonne santé (dont 14 femmes) et 88 patients atteints de TI (dont 57 femmes). D'après les estimations obtenues, l'ASC_(0-τ) plasmatique de l'eltrombopag chez les femmes atteintes de TI était environ

50 % plus élevée que chez les hommes et ce, sans qu'il y ait eu d'ajustement en fonction des différences enregistrées au chapitre du poids corporel.

L'influence du sexe sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 635 patients infectés par le VHC (dont 260 femmes). D'après une estimation modélisée, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag était environ 41 % supérieure chez les femmes infectées par le VHC comparativement aux hommes.

Origine ethnique :

TI : L'influence de l'ascendance est-asiatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 111 adultes en bonne santé (dont 31 personnes est-asiatiques) et 88 patients atteints de TI (dont 18 patients est-asiatiques). D'après les estimations obtenues, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag était approximativement 87 % plus élevée chez les patients atteints de TI qui étaient d'origine est-asiatique que chez les patients non est-asiatiques (de race blanche surtout) et ce, sans qu'il y ait eu d'ajustement en fonction des différences enregistrées au chapitre du poids corporel (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Thrombopénie associée au VHC : L'influence de l'ascendance est- ou sud-est-asiatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'eltrombopag a été évaluée à l'aide d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 635 patients infectés par le VHC (145 originaires de l'Asie de l'Est et 69 originaires de l'Asie du Sud-Est). D'après les estimations obtenues, la pharmacocinétique de l'eltrombopag était semblable chez les patients originaires de l'Asie de l'Est et chez ceux de l'Asie du Sud-Est. En moyenne, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag était approximativement 55 % plus élevée chez les patients qui étaient d'origine est- ou sud-est-asiatique que chez les patients non asiatiques (de race blanche surtout) et ce, sans qu'il y ait eu d'ajustement en fonction des différences enregistrées au chapitre du poids corporel (voir la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag ont été étudiés après l'administration de REVOLADE à des adultes accusant une cirrhose du foie (insuffisance hépatique). Consécutivement à l'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag, on a constaté que, comparativement à celle de volontaires sains, l' $ASC_{(0-\infty)}$ de l'eltrombopag était 41 % plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère, alors qu'elle était de 80 à 93 % plus élevée chez les patients aux prises avec une forme modérée ou sévère de cette affection. On a noté une variabilité considérable et un chevauchement marqué de l'exposition à l'eltrombopag entre les patients atteints d'insuffisance hépatique et les volontaires sains. Les concentrations d'eltrombopag libre (actif) de ce médicament, qui se lie fortement aux protéines, n'ont pas été mesurées.

L'influence de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag après une administration répétée a été évaluée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population regroupant 28 adultes en bonne santé et 714 patients atteints d'insuffisance hépatique (dont 673 étaient atteints d'hépatite C chronique et 41, d'une hépatopathie chronique attribuable à une autre cause). Parmi les 714 patients atteints d'insuffisance hépatique, on dénombrait 642 cas légers, 67 cas modérés et 2 cas sévères de la maladie. Comparativement aux volontaires sains, l' $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag était environ 111 % (IC à 95 % : de 45 à 283 %) plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère et environ 183 % (IC à 95 % : de 90 à 459 %) plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance

hépatique modérée.

L'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de population portant sur les données recueillies chez des patients atteints d'une hépatopathie chronique a permis d'établir une relation linéaire entre le taux de production de plaquettes et les concentrations plasmatiques d'eltrombopag. Chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique, le nombre maximal de plaquettes culminait environ 3 semaines après le début du traitement.

Insuffisance rénale : Les propriétés pharmacocinétique de l'eltrombopag ont été étudiées après l'administration de REVOLADE à des adultes accusant une insuffisance rénale. Consécutivement à l'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag, on a constaté que, comparativement à celle de volontaires sains, l'ASC_(0-∞) de ce médicament était de 32 à 36 % plus faible chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère ou modérée et 60 % plus faible chez ceux dont l'insuffisance rénale était sévère. On a noté une variabilité considérable et un chevauchement marqué de l'exposition à l'eltrombopag entre les patients atteints d'insuffisance rénale et les volontaires sains. Les concentrations d'eltrombopag libre (actif) de ce médicament, qui se lie fortement aux protéines, n'ont pas été mesurées.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à une température inférieure à 30 °C. Craint le gel.
Il faut ranger REVOLADE hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Il n'y a aucune instruction particulière de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : eltrombopag olamine

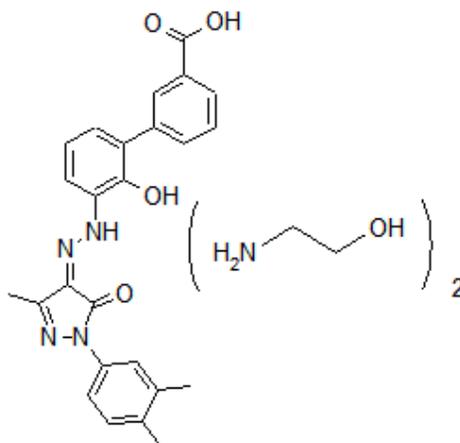
Nom chimique : 3'-{(2Z)-2-[1-(3,4-diméthyl-phényl)-3-méthyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidène]hydrazino}-2'-hydroxy-3-biphénylcarboxylic acid-2-aminoéthanol (1-2)

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2 (C_2 H_7 N O)$

564,65 (eltrombopag olamine)

442,48 (eltrombopag)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

l'eltrombopag olamine est un solide dont la couleur va du rouge au brun; il est pratiquement insoluble dans une solution tampon aqueuse dont le pH se situe entre 1 et 7,4, et à peine soluble dans l'eau.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Thrombopénie immunologique (TI) chronique

Trois études contrôlées par placebo, réalisées à double insu avec répartition aléatoire des patients, dont une de phase II (TRA100773A) et 2 de phase III (RAISE [TRA102537] et TRA100773B), ainsi que 2 études ouvertes (REPEAT [TRA108057] et EXTEND [TRA105325]) ont servi à évaluer l'innocuité et l'efficacité du REVOLADE (eltrombopag) chez des adultes atteints de TI chronique depuis au moins 6 mois traités antérieurement (voir le Tableau 16). L'eltrombopag a été administré à 446 patients en tout; 280 d'entre eux l'ont reçu pendant au moins 6 mois et 228, pendant au moins 1 an.

Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une TI

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (%)
RAISE (TRA102537)	Étude de phase III contrôlée par placebo, réalisée à double insu avec répartition aléatoire des patients	Eltrombopag à 50 mg ou placebo apparié; dose quotidienne administrée par voie orale pendant 6 mois; ajustement posologique (à 25 mg ou à 75 mg) permis selon le nombre de plaquettes	N = 197 Placebo : 62 Eltrombopag : 135	Placebo : 52,5 ans (18 à 77) Eltrombopag : 47 ans (18 à 85)	Femmes : 69 Hommes : 31 Femmes : 69 Hommes : 31
TRA100773A	Étude de phase II contrôlée par placebo, réalisée à double insu avec répartition aléatoire des patients	Eltrombopag à 30, à 50 ou à 75 mg ou placebo apparié; dose quotidienne administrée par voie orale pendant 6 semaines	n (total) = 118 Placebo : 29 Eltrombopag : 30 mg : 30 50 mg : 30 75 mg : 29	Placebo : 43 ans (18 à 85) Eltrombopag : 30 mg : 53 ans (23 à 79) 50 mg : 47 ans (23 à 81) 75 mg : 54 ans (18 à 85)	Femmes : 55 Hommes : 45 Femmes : 53 Hommes : 47 Femmes : 70 Hommes : 30 Femmes : 71 Hommes : 29
TRA100773B	Étude de phase III contrôlée par placebo, réalisée	Eltrombopag à 50 mg ou placebo apparié; dose	n = 114 Placebo : 38	Placebo : 51 ans (21 à 79)	Femmes : 71 Hommes : 29

	à double insu avec répartition aléatoire des patients	quotidienne administrée par voie orale pendant 6 semaines; la dose pouvait être portée à 75 mg chez les patients qui ne répondaient pas au traitement	Eltrombopag : 76	Eltrombopag : 47 ans (19 à 84)	Femmes : 57 Hommes : 43
REPEAT (TRA108057)	Étude ouverte à un seul volet et à posologie intermittente	Eltrombopag à 50 mg; dose quotidienne administrée par voie orale pendant au plus 6 semaines; interruption du traitement pendant 4 semaines au maximum durant 3 cycles; la dose pouvait être portée à 75 mg après le 21 ^e jour	n = 66 (patients ayant participé jusqu'à la fin = 48)	Eltrombopag : 50 ans (20 à 79)	Femmes : 68 Hommes : 32
EXTEND (TRA105325)	Étude ouverte de prolongation à un seul volet dans laquelle ont été recrutés des participants à une étude antérieure sur l'eltrombopag.	Eltrombopag à 50 mg Dose quotidienne administrée par voie orale; ajustement posologique (à 25 mg ou à 75 mg 1 fois par jour) permis selon le nombre de plaquettes.	n = 299 (traités = 298; toujours traités = 154; retirés = 122)	Eltrombopag : 50 ans (18 - 86)	Femmes : 198 Hommes : 101

RAISE (TRA102537) : Au cours de l'étude RAISE, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la probabilité d'atteindre un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ et $\leq 400 \times 10^9/L$ durant la période de traitement de 6 mois chez les patients recevant de l'eltrombopag par rapport au placebo. Après répartition aléatoire, les 197 patients ont été stratifiés en fonction des critères suivants : splénectomie, utilisation d'un anti-TI et nombre de plaquettes au début de l'étude. Les patients ont reçu le médicament à l'étude durant au plus 6 mois, période pendant laquelle la dose d'eltrombopag pouvait être ajustée en fonction de la numération plaquettaire. En outre, les patients pouvaient cesser progressivement de prendre les autres anti-TI qu'ils utilisaient en concomitance et recevoir des médicaments de secours selon les normes thérapeutiques en vigueur dans leur région.

Le Tableau 17 rend compte des caractéristiques de la maladie au début de l'étude et des résultats principaux obtenus au chapitre de l'efficacité. Au bout d'une semaine de traitement avec le médicament à l'étude, le nombre de plaquettes se chiffrait entre 50 et $400 \times 10^9/L$ chez 37 % des patients traités par l'eltrombopag et chez 7 % des patients qui avaient reçu le placebo. La proportion de patients ayant répondu au traitement par l'eltrombopag se situait entre 37 et 56 % lors de toutes les visites qui ont eu lieu pendant le traitement, le pourcentage minimal, 37 %, ayant été enregistré le 8^e jour, et le pourcentage maximal, 56 %, le 36^e jour. Par comparaison, la proportion de patients ayant répondu à l'administration du placebo allait de 7 à 19 % pour toutes les visites s'étant déroulées pendant le traitement, le pourcentage minimal,

soit 7 %, ayant été enregistré le 8^e jour, et le pourcentage le plus élevé, soit 19 %, ayant été observé la 22^e semaine (voir la Figure 1). Une semaine après la fin du traitement, le nombre de plaquettes se situait toujours entre 50 et 400 x 10⁹/L chez plus de 40 % des patients traités par l'eltrombopag et chez 15 % des patients qui avaient reçu le placebo. Deux semaines après la fin du traitement, le pourcentage de répondeurs dans le groupe traité par l'eltrombopag avoisinait celui observé dans le groupe placebo.

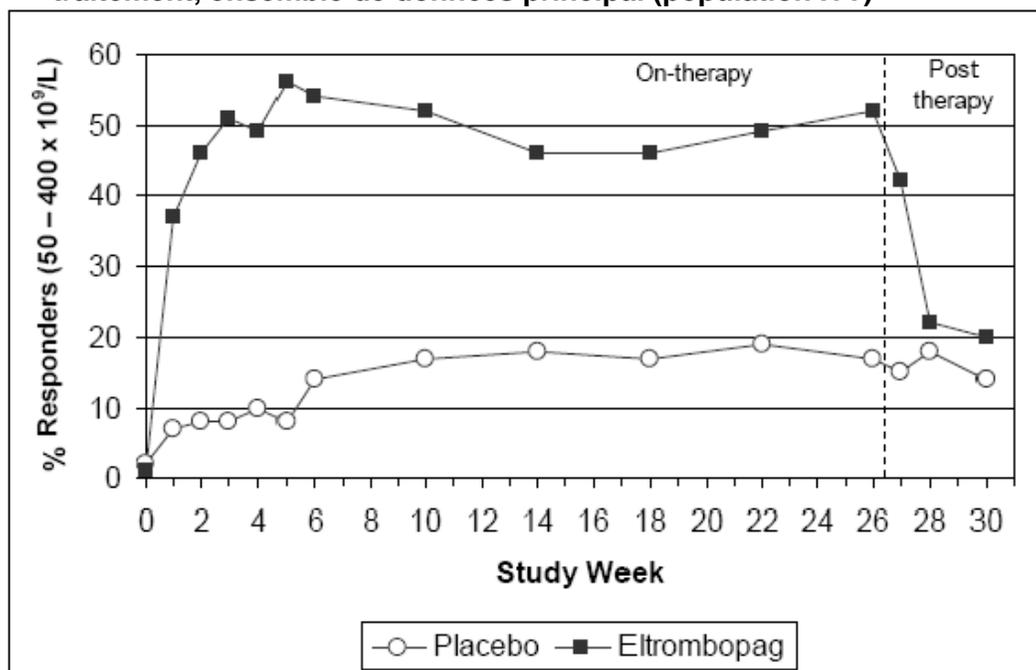
La probabilité d'obtenir une numération plaquettaire se trouvant entre 50 et 400 x 10⁹/L durant les 6 mois de traitement était 8 fois plus élevée chez les patients traités par l'eltrombopag que chez les patients ayant reçu le placebo.

Dans le groupe eltrombopag, le nombre de plaquettes médian s'est maintenu au-dessus de la barre des 50 x 10⁹/L lors de toutes les visites ayant eu lieu pendant le traitement, et ce, à compter du 15^e jour. En revanche, le nombre de plaquettes médian enregistré dans le groupe placebo est resté inférieur à 30 x 10⁹/L durant toute l'étude.

Au début de l'étude, 77 % des patients du groupe placebo et 73 % de ceux du groupe traité par l'eltrombopag ont signalé une forme quelconque d'hémorragie (grades 1 à 4, selon la classification de l'OMS), tandis que 28 % des témoins et 22 % des patients sous eltrombopag ont rapporté une hémorragie d'importance clinique (grades 2 à 4, selon la classification de l'OMS). Comparativement aux valeurs consignées au début de l'étude, la proportion de patients ayant souffert d'une forme quelconque d'hémorragie (grades 1 à 4) ou d'une hémorragie d'importance clinique (grades 2 à 4) a été réduite de 50 % environ tout au long de la période de traitement de 6 mois chez les patients sous eltrombopag. Par rapport au groupe placebo, la probabilité qu'une forme quelconque d'hémorragie (grades 1 à 4) ou qu'une hémorragie d'importance clinique (grades 2 à 4) survienne était de 76 % et de 65 % plus faible dans le groupe traité par l'eltrombopag.

En outre, les patients traités par l'eltrombopag ont été significativement moins nombreux à avoir besoin d'un traitement de secours que les témoins.

Figure 1 Résumé des patients ayant répondu (numérations des plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ et $\leq 400 \times 10^9/L$). Du 8^e jour de traitement à la 4^e semaine suivant l'arrêt du traitement, ensemble de données principal (population ITT)



Les patients ayant pu cesser de prendre les anti-TI qu'ils employaient au début de l'étude ou en réduire l'utilisation étaient significativement plus nombreux dans le groupe eltrombopag que dans le groupe placebo.

L'hémostase a été mise à l'épreuve (dans le cadre d'une analyse à visée diagnostique ou d'une intervention chirurgicale effractive) à au moins une occasion durant l'étude chez 4 témoins et 14 patients traités par l'eltrombopag. Cela dit, la proportion de patients qui ont eu besoin d'un traitement de secours pour provoquer l'hémostase a été plus faible dans le groupe eltrombopag (29 %) que dans le groupe placebo (50 %).

Quant à l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, on a observé dans le groupe eltrombopag des améliorations statistiquement significatives par rapport au début de l'étude au chapitre de la fatigue (intensité, répercussions sur les activités quotidiennes perturbées par la thrombopénie et inquiétudes suscitées par la fatigue, d'après les résultats obtenus à la sous-échelle de la vitalité du questionnaire SF-36, à l'échelle de motivation et d'énergie et aux 6 domaines de la sous-échelle relative à la thrombopénie de l'échelle FACIT-Th). Après avoir comparé le groupe traité par l'eltrombopag au groupe placebo, on a noté des améliorations statistiquement significatives au chapitre des activités perturbées par la thrombopénie et des inquiétudes qu'elle suscite en lien direct avec la motivation, l'énergie et la fatigue, de même qu'au chapitre des rôles physique et émotionnel et de la santé mentale globale. La probabilité d'obtenir une amélioration appréciable de la qualité de vie liée à la santé pendant le traitement était significativement plus élevée chez les patients prenant l'eltrombopag que chez les témoins.

Lors de l'étude RAISE, la réponse obtenue avec l'eltrombopag par rapport au placebo était similaire, indépendamment de l'anti-TI utilisé, de la réalisation ou non d'une splénectomie et du nombre de plaquettes ($\leq 15 \times 10^9/L$ ou $> 15 \times 10^9/L$) au moment de la répartition aléatoire.

Tableau 17 Résumé des résultats de l'étude RAISE au chapitre de l'efficacité

	Eltrombopag n = 135	Placebo n = 62
Caractéristiques de la maladie au début de l'étude		
Patients dont le nombre de plaquettes était $\leq 15 \times 10^9/L^a$, n (%)	67 (50)	30 (48)
Patients dont le nombre de plaquettes était $> 15 \times 10^9/L$, n (%)	68 (50)	31 (50)
Pourcentage de patients qui prenaient un anti-TI au moment de la répartition aléatoire, n (%)	63 (47)	31 (50)
Patients ayant subi une splénectomie, n (%)	50 (37)	21 (34)
Patients n'ayant pas subi de splénectomie, n (%)	85 (63)	41 (66)
Paramètre(s) primaire(s)		
Rapport de cotes pour la réponse au traitement, eltrombopag/placebo ^{b,c}	8,2	
IC à 99 %	de 3,59 à 18,73	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	< 0,001	
Paramètres d'évaluation secondaires clés		
Analyse des hémorragies, tous types confondus (grades 1 à 4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues pendant les 6 mois, eltrombopag/placebo ^c	0,24	
IC à 95 %	de 0,16 à 0,38	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	< 0,001	
Patients ayant fait une hémorragie à n'importe quel moment pendant les 6 mois, n (%)	106 (79)	56 (93)
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment pendant les 6 mois, eltrombopag/placebo ^d	0,21	
IC à 95 %	de 0,06 à 0,71	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	0,012	
Analyse des hémorragies d'importance clinique (grades 2 à 4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues pendant les 6 mois, eltrombopag/placebo ^c	0,35	
IC à 95 %	de 0,19 à 0,64	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	< 0,001	
Patients ayant fait une hémorragie à n'importe quel moment pendant les 6 mois, n (%)	44 (33)	32 (53)
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment pendant les 6 mois, eltrombopag/placebo ^d	0,30	
IC à 95 %	De 0,14 à 0,66	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	0,002	
Réduction de l'emploi concomitant d'autres médicaments / utilisation de médicaments de secours		
Pourcentage de patients recevant un traitement de secours, n (%) ^d	25 (19)	25 (40)
Rapport de cotes, eltrombopag/placebo ^d	0,33	
IC à 95 %	de 0,16 à 0,64	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	0,001	
Patients ayant réduit ou cessé l'utilisation ≥ 1 du traitement contre la TI qu'ils recevaient au début de l'étude, n (%) ^e	37 (59)	10 (32)
Rapport de cotes, eltrombopag/placebo ^d	3,10	
IC à 95 %	de 1,24 à 7,75	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	0,016	

a. Le nombre de plaquettes d'un des patients du groupe placebo est inconnu.

- b. On entendait par patient ayant répondu au traitement, un patient dont le nombre de plaquettes grimpeait entre 50 et 400 x 10⁹/L.
- c. Modèle par mesures répétées pour les données binaires après ajustement en fonction de l'utilisation d'un anti-TI au début de l'étude, de la réalisation ou non d'une splénectomie, d'un nombre de plaquettes ≤ 15 x 10⁹/L au début de l'étude (et des résultats obtenus au début de l'étude sur l'échelle dichotomique des hémorragies de l'OMS pour les hémorragies tous types confondus et pour les hémorragies d'importance clinique) à l'aide de la méthode des GEE.
- d. Modèle de régression logistique ajusté en fonction de l'utilisation d'un anti-TI au début de l'étude, de la réalisation ou non d'une splénectomie, d'un nombre de plaquettes ≤ 15 x 10⁹/L au début de l'étude (et des résultats obtenus au début de l'étude sur l'échelle dichotomique des hémorragies de l'OMS pour les hémorragies tous types confondus et pour les hémorragies d'importance clinique).
- e. Le dénominateur est le nombre de patients qui prenaient un anti-TI au début de l'étude.

TRA100773B : Au cours de l'étude TRA100773B, le principal paramètre d'évaluation de l'efficacité était la proportion de répondeurs. Par « répondeurs », on entendait les patients dont le nombre de plaquettes était passé de < 30 x 10⁹/L (valeur initiale) à ≥ 50 x 10⁹/L au 43^e jour. Les patients retirés de l'étude en raison d'une numération plaquettaire > 200 x 10⁹/L étaient aussi considérés comme des répondeurs. Ceux qui ont abandonné le traitement pour toute autre raison ont été vus comme des non-répondeurs, sans égard au nombre de plaquettes.

Le Tableau 18 rend compte des caractéristiques de la maladie au début de l'étude et des résultats principaux obtenus au chapitre de l'efficacité. Parmi les patients traités par l'eltrombopag, 59 % des patients ont répondu au traitement, comparativement à 16 % des témoins. La probabilité d'obtenir une réponse favorable au traitement était 9 fois plus élevée chez les patients traités par l'eltrombopag que chez les témoins. Au début de l'étude, 61 % des patients du groupe eltrombopag et 66 % des témoins ont affirmé avoir fait une hémorragie quelconque (grades 1 à 4). Au 43^e jour, 39 % des patients du groupe traité par l'eltrombopag et 60 % des témoins avaient fait une hémorragie. L'analyse effectuée tout au long de la période de traitement à l'aide d'un modèle par mesures répétées pour les données binaires est venue confirmer qu'une proportion plus faible de patients traités par l'eltrombopag avait fait une hémorragie (grades 1 à 4) à n'importe quel moment au cours du traitement (du 8^e au 43^e jour) comparativement aux témoins (voir le Tableau 18). L'hémostase de 2 patients du groupe placebo et de 1 patient du groupe eltrombopag a été mise à l'épreuve à au moins une occasion durant l'étude.

Dans le cadre de l'étude TRA100773B, le taux de réponse à l'eltrombopag par rapport au placebo était similaire, indépendamment de l'utilisation d'un anti-TI, de la réalisation ou non d'une splénectomie et du nombre de plaquettes (≤ 15 x 10⁹/L ou > 15 x 10⁹/L) au moment de la répartition aléatoire.

Tableau 18 Résumé des résultats de l'étude TRA100773B au chapitre de l'efficacité

	Eltrombopag n = 76	Placebo n = 38
Caractéristiques de la maladie au début de l'étude		
Patients dont le nombre de plaquettes était $\leq 15 \times 10^9/L$, n (%)	38 (50)	17 (45)
Patients dont le nombre de plaquettes était $> 15 \times 10^9/L$, n (%)	38 (50)	21 (55)
Pourcentage de patients qui prenaient un anti-TI au moment de la répartition aléatoire, n (%)	32 (42)	17 (45)
Patients ayant subi une splénectomie, n (%)	31 (41)	14 (37)
Patients n'ayant pas subi de splénectomie, n (%)	45 (59)	24 (63)
Paramètre(s) primaire(s)		
Proportion de patients ayant répondu au traitement, n (%)	43 (59) ^a	6 (16) ^a
Rapport de cotes pour la réponse au traitement, eltrombopag/placebo ^b	9,61	
IC à 99 %	de 3,31 à 27,86	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	< 0,001	
Paramètre d'évaluation secondaire clé		
Analyse des hémorragies, tous types confondus (grades 1 à 4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment pendant les 6 semaines, eltrombopag/placebo	0,49	
IC à 95 %	de 0,26 à 0,89	
Valeur de p (bilatérale vs placebo)	0,021	

a Le nombre de plaquettes à la 6^e semaine est inconnu chez l'un des patients.

b On entendait par « répondeur » un patient dont le nombre de plaquettes était passé de $< 30 \times 10^9/L$ (valeur initiale), à $\geq 50 \times 10^9/L$ après 6 semaines de traitement au maximum.

REPEAT (TRA108057): L'étude REPEAT a servi à évaluer l'efficacité, l'innocuité et la constance de la réponse consécutivement à l'administration répétée, intermittente ou de courte durée de l'eltrombopag au cours de 3 cycles de traitement chez des adultes atteints de TI chronique déjà traitée. Un cycle correspondait à une période de traitement pouvant atteindre 6 semaines, suivie d'une période sans traitement d'au plus 4 semaines. Le principal paramètre d'évaluation de l'étude REPEAT était la proportion de patients dont le nombre de plaquettes augmentait à $\geq 50 \times 10^9/L$ et qui doublait (au moins) par rapport à ce qu'il était au début de l'étude pendant le 2^e ou le 3^e cycle, dans la mesure où il y avait eu une réponse favorable pendant le 1^{er} cycle.

Des 52 patients qui ont répondu favorablement au traitement pendant le 1^{er} cycle, 33 (63 %) ont obtenu, le 8^e jour du 1^{er} cycle, une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ et ayant au moins doublé par rapport à ce qu'elle était au début de l'étude; le 15^e jour, 37 (79 %) des 47 patients évaluables affichaient une telle réponse (voir le Tableau 19).

Tableau 19 Analyse de la réponse obtenue durant les 1^{er}, 2^e et 3^e cycles (populations en intention de traiter)

	Eltrombopag à 50 mg (n = 66)
Patients évaluables durant le 1 ^{er} cycle, n	65*
Répondeurs dès le 1 ^{er} cycle, n (%)	52 (80)
Patients évaluables durant le 2 ^e ou le 3 ^e cycle, n	52
Répondeurs pendant le 1 ^{er} cycle, puis durant le 2 ^e ou le 3 ^e cycle, n (%)	45 (87)

Proportion	0,87
IC à 95 % pour la proportion (méthodes exactes)	de 0,74 à 0,94

* Un patient n'était pas évaluable lors du 1^{er} cycle parce que sa numération plaquettaire n'avait pas été déterminée le 43^e jour.

Les chercheurs ont constaté une réduction des hémorragies tous types confondus (grades 1 à 4, selon l'OMS) et des hémorragies d'importance clinique (grades 2 à 4, selon l'OMS) durant les phases de traitement de chacun des cycles. Lors de la visite de départ au 1^{er} cycle, 50 % des patients ont affirmé avoir fait une hémorragie quelconque (tous types confondus) et 19 %, une hémorragie d'importance clinique. À la visite du 43^e jour du 1^{er} cycle, ces pourcentages avaient baissé à 12 % et à 0 %, respectivement. Les résultats enregistrés pendant les cycles de traitement subséquents étaient similaires.

L'hémostase a été mise à l'épreuve avec succès à 10 occasions chez 8 patients. Ceux-ci n'ont pas eu besoin d'un traitement supplémentaire pour augmenter le nombre de leurs plaquettes et n'ont pas fait d'hémorragie inattendue.

EXTEND (TRA105325): L'étude EXTEND visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'eltrombopag chez des patients (n = 299) atteints de TI chronique qui avaient déjà participé à une étude sur ce médicament. Au cours de cette étude, l'ajustement de la dose du médicament à l'étude était autorisé, de même que la réduction ou l'abandon du traitement par d'autres anti-TI utilisés de manière concomitante.

En tout, 249 patients ont suivi le traitement pendant au moins 6 mois, 210 durant 12 mois au minimum, 138 pendant 2 ans ou plus et 24 durant au moins 3 ans. La durée médiane du suivi a été de 100 semaines. Au début de l'étude, le nombre de plaquettes de la majorité des patients était < 30 x 10⁹/L (70 %). La dose quotidienne médiane d'eltrombopag utilisée après au moins 6 mois (182 jours) de traitement se chiffrait à 50 mg (n = 252).

Au début de l'étude, 56 % des patients avaient fait une hémorragie tous types confondus (grades 1 à 4, selon l'OMS) et 16 % avaient souffert d'une hémorragie d'importance clinique (grade 2, selon l'OMS indiquant des hémorragies d'importance clinique). Ces pourcentages avaient diminué de moitié (50 %) environ lors de la plupart des évaluations réalisées jusqu'à 1 an.

Soixante-cinq pour cent des patients qui avaient réduit leur utilisation de l'anti-TI qu'ils prenaient au début de l'étude ont complètement cessé de le prendre ou ont continué de l'employer, mais à dose réduite, et n'ont pas eu besoin de médicaments de secours par la suite. Quarante-vingt-seize pour cent de ces patients ont continué leur traitement ainsi pendant au moins 24 semaines. Cinquante-quatre pour cent des patients ont complètement cessé de prendre au moins un des anti-TI qu'ils utilisaient au début de l'étude, et 49 % des patients ont laissé tomber tous les anti-TI qu'ils prenaient au début de l'étude, sans avoir besoin d'un traitement de secours par la suite.

L'hémostase de 56 patients a été mise à l'épreuve à au moins une occasion durant l'étude. Aucun d'eux n'a subi de complication hémorragique imprévue en lien avec l'intervention.

Thrombopénie immunologique (TI) chronique – Enfants/adolescents

PETIT2 (TRA115450) : On a évalué l'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag chez des enfants et des adolescents (âgés de 1 à 17 ans) atteints de TI chronique depuis au moins 12 mois dans le cadre de deux études de phase III à double insu contrôlées par placebo (Tableau 20). L'eltrombopag a été administré à 63 enfants/adolescents, l'exposition médiane se chiffrant à 91 jours durant la période de traitement à répartition aléatoire. En cours d'étude, la dose pouvait être augmentée toutes les 2 semaines d'après la numération plaquettaire, jusqu'à une dose maximale de 75 mg une fois par jour. Si la numération plaquettaire dépassait $200 \times 10^9/L$, la dose était réduite; si elle dépassait $400 \times 10^9/L$, on mettait fin au traitement. Au cours des études menées chez des enfants et des adolescents, les enfants âgés de 1 à 5 ans ont reçu REVOLADE sous forme de poudre pour suspension administrée par voie orale. La durée médiane du traitement par REVOLADE au cours des études menées chez des enfants et des adolescents était de 5,6 mois (extrêmes : 0,5 mois et 9,0 mois).

Tableau 20 Organisation et données démographiques de l'étude PETIT2 (TRA115450) chez les enfants/adolescents atteints de TI (phase de répartition aléatoire)

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (%)
PETIT2 (TRA115450)	Étude de phase III contrôlée par placebo à deux volets (1-double insu et répartition aléatoire; 2-mode ouvert)	Cohortes 1 (12 à 17 ans) et 2 (6 à 11 ans) – Dose initiale* : eltrombopag à 50 mg (poids \geq 27 kg) ou à 37,5 mg (poids < 27 kg) ou placebo apparenté; comprimés 1 f.p.j.	Cohorte 1 N = 33	Cohorte 1	Cohorte 1
			Placebo : 10	Placebo : 14,3 ans (12-17)	Femmes : 30 Hommes : 70
			Eltrombopag : 23	Eltrombopag : 14,0 ans (12-17)	Femmes : 39,1 Hommes : 60,9
			Cohorte 2 N = 39	Cohorte 2	Cohorte 2
			Placebo : 13	Placebo : 8,7 ans (6-11)	Femmes : 53,8 Hommes : 46,2
			Eltrombopag : 26	Eltrombopag : 8,3 ans (6-16)	Femmes : 50,0 Hommes : 50,0
		Cohorte 3 (1 à 5 ans) – Dose initiale ^{No} : 1,2 mg/kg ou placebo apparenté; suspension 1 f.p.j. Volet 1 (répartition aléatoire) : 13 sem. Volet 2 (mode ouvert) : 24 sem.	Cohorte 3 N = 20	Cohorte 3	Cohorte 3
			Placebo : 6	Placebo : 4,7 ans (4-5)	Femmes : 66,7 Hommes : 33,3
			Eltrombopag : 14	Eltrombopag : 3,6 ans (1-5)	Femmes : 57,1 M : 42,9

* Dose réduite à 25 mg 1 f.p.j. chez les patients originaires de l'Asie de l'Est âgés de 6 à 17 ans, sans égard au poids.

Dose initiale chez les patients asiatiques âgés de 1 à 5 ans : 0,8 mg/kg, administrée 1 f.p.j. sous forme de suspension orale

Les patients qui s'étaient montrés réfractaires ou avaient subi une rechute lors d'au moins un

autre traitement contre la TI, ou qui n'avaient pas pu poursuivre leur traitement antérieur contre la TI pour une raison médicale, et dont la numération plaquettaire était $< 30 \times 10^9/L$ ($n = 92$), ont été stratifiés en fonction de l'âge puis affectés au hasard (2:1) à l'eltrombopag ($n = 63$) ou à un placebo ($n = 29$).

Pour l'ensemble des trois cohortes, l'âge médian était de 9 ans, et 48 % des patients étaient de sexe féminin. La majorité (64 %) d'entre eux étaient de race blanche, les autres étant principalement d'ascendance asiatique (définis comme étant originaires du Japon, de l'Asie de l'Est ou de l'Asie du Sud-Est). Environ 63 % des patients affichaient une numération plaquettaire initiale $\leq 15 \times 10^9/L$. Soixante-treize pour cent des patients du groupe REVOLADE et 90 % des patients du groupe placebo avaient déjà reçu au moins 2 traitements antérieurs contre la TI (principalement corticostéroïdes et immunoglobulines). Quatre (6 %) des patients traités par l'eltrombopag avaient subi une splénectomie.

Le paramètre d'efficacité principal était l'obtention d'une réponse soutenue, définie comme le pourcentage de patients affichant, en l'absence de traitement de secours, une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant au moins 6 des 8 semaines de la période de traitement à double insu (semaines 5 à 12).

Globalement, une proportion significativement plus forte de patients sous eltrombopag (40 %) que de patients sous placebo (3 %) ont satisfait aux critères du paramètre principal ($p < 0,001$) et ce, de façon comparable dans les trois cohortes d'âges (Tableau 21).

Tableau 21 Résumé des résultats de l'étude PETIT2 au chapitre de l'efficacité

	Eltrombopag n/N (%)	Placebo n/N (%)
Ensemble des patients	25/63 (40)*	1/29 (3)
Cohorte 1	9/23 (39)	1/10 (10)
Cohorte 2	11/26 (42)	0/13 (0)
Cohorte 3	5/14 (36)	0/6 (0)

* Eltrombopag c. placebo : $p < 0,001$

Une proportion significativement plus forte de patients sous eltrombopag (75 %) que de patients sous placebo (21 %) ont présenté une réponse plaquettaire (numération plaquettaire $> 50 \times 10^9/L$ à au moins une reprise durant les 12 premières semaines de la phase de traitement à répartition aléatoire, en l'absence de traitement de secours). Durant ces 12 semaines, la numération plaquettaire s'est maintenue à $\geq 50 \times 10^9/L$ pendant une période maximale médiane de 3,0 semaines (extrêmes : 0 et 12 semaines) dans le groupe REVOLADE, comparativement à 0 semaine (extrêmes : 0 et 8 semaines) dans le groupe placebo.

Le nombre de patients ayant eu besoin d'un traitement de secours durant la période de traitement à répartition aléatoire a été moins élevé dans le groupe eltrombopag que dans le groupe placebo (19 % [12/63] c. 24 % [7/29]).

Les patients étaient autorisés à réduire la dose du traitement qu'ils recevaient au départ contre la TI ou à cesser celui-ci, mais seulement au cours de la phase en mode ouvert; 53 % (8/15) d'entre eux ont pu réduire leur dose ($n = 1$) ou cesser ($n = 7$) leur traitement initial (corticostéroïdes surtout), sans avoir besoin de traitement de secours.

Thrombopénie liée à l'hépatite C chronique

L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag (REVOLADE) dans le traitement de la thrombopénie chez des patients infectés par le VHC ont fait l'objet de deux études à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo. Dans l'étude ENABLE 1, les patients ont reçu du péginterféron alpha-2a (PEGASYS*) et de la ribavirine en guise de traitement antiviral; dans l'étude ENABLE 2, les patients ont reçu du péginterféron alpha-2b (PEGETRON*) et de la ribavirine.

Tableau 22 Organisation et données démographiques des études cliniques ayant porté sur l'infection par le VHC

N° d'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (extrêmes)	Sexe (%)
ENABLE 1 (TPL103922)	Étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : dose de 25 mg une fois par jour, augmentée par paliers de 25 mg, jusqu'à concurrence de 100 mg Phase de traitement par un antiviral : dose d'agent actif ou de placebo identique à la dose administrée au cours de la phase de prétraitement	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Eltrombopag n = 715 Phase de traitement : Placebo n = 232 Eltrombopag n = 450	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Eltrombopag 51,8 ans (19 à 76 ans) Phase de traitement : Placebo 51,4 ans (23-72 ans) Eltrombopag 52,1 ans (19 à 76 ans)	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Femmes : 269 (38 %) Hommes : 446 (62 %) Phase de traitement : Placebo Femmes : 73 (31 %) Hommes : 159 (69 %) Eltrombopag Femmes : 186 (41 %) Hommes : 264 (59 %)
ENABLE 2 (TPL108390)	Étude de phase III, à double insu et à répartition aléatoire, contrôlée par placebo	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : dose de 25 mg une fois par jour, augmentée par paliers de 25 mg, jusqu'à concurrence de 100 mg	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Eltrombopag n = 805	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Eltrombopag 52,2 ans (22-83 ans)	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral : Femmes : 295 (37 %) Hommes : 510 (63 %)

		Phase de traitement par un antiviral : dose d'agent actif ou de placebo identique à la dose administrée au cours de la phase de prétraitement	Phase de traitement : Placebo n = 253 Eltrombopag n = 506	Phase de traitement : Placebo 52,0 ans (26-74 ans) Eltrombopag 52,4 ans (22-83 ans)	Phase de traitement : Placebo Femmes : 93 (37 %) Hommes : 160 (63 %) Eltrombopag Femmes : 185 (37 %) Hommes : 321 (63 %)
--	--	---	---	---	--

Les études multicentriques ENABLE 1 et ENABLE 2, réalisées en deux temps à l'échelle mondiale, faisaient appel à un processus de retrait aléatoire. Menées selon la même méthodologie, ces études différaient seulement sur le plan des schémas thérapeutiques abordés, associant un péginterféron et la ribavirine (dans le cadre de l'étude ENABLE 1, les patients ont reçu du péginterféron alpha-2a [PEGASYS*] et de la ribavirine en guise de traitement antiviral; dans le cadre de l'étude ENABLE 2, les patients ont reçu du péginterféron alpha-2b [PEGETRON*] et de la ribavirine).

Ces études comportaient deux phases : une phase de prétraitement en mode ouvert précédant la phase de traitement par un antiviral (première partie) et une phase de traitement par un antiviral contrôlée par placebo, réalisée à double insu avec répartition aléatoire des patients (seconde partie). Au cours de la phase de prétraitement précédant l'administration d'un traitement antiviral (première partie), tous les patients ont pris REVOLADE en mode ouvert afin d'augmenter le nombre de leurs plaquettes à $\geq 90 \times 10^9/L$ pour les besoins de l'étude ENABLE 1 et à $\geq 100 \times 10^9/L$ pour les besoins de l'étude ENABLE 2. Les numérations plaquettaires initiales médianes étaient similaires dans tous les groupes de traitement (environ $60 \times 10^9/L$).

Dans les deux études, REVOLADE a d'abord été administré à raison de 25 mg une fois par jour pendant 2 semaines. On pouvait augmenter la dose toutes les deux semaines, par paliers de 25 mg, jusqu'à concurrence de 100 mg d'eltrombopag par jour, de façon à atteindre le nombre de plaquettes constituant un critère d'admission à la seconde partie de l'étude. La période de traitement en mode ouvert par l'eltrombopag ne pouvait dépasser 9 semaines au cours de la première partie des études.

Une fois admissibles à la seconde partie des études, les patients étaient répartis de façon aléatoire (2:1) pour recevoir l'eltrombopag à la dose administrée à la fin de la phase de prétraitement (première partie) ou un placebo. REVOLADE et le placebo étaient administrés en association avec du péginterféron et de la ribavirine en guise de traitement antiviral sur une période allant jusqu'à 48 semaines (la durée du traitement était déterminée en fonction du génotype du VHC). Tous les patients ayant pris part aux études ENABLE 1 et ENABLE 2 devaient se présenter à des rendez-vous de suivi post-thérapeutique sur une période allant jusqu'à 24 semaines

Dans le cadre des études ENABLE 1 et ENABLE 2, les patients présentant un nombre de plaquettes $< 75 \times 10^9/L$ étaient admis et stratifiés en fonction de la numération plaquettaire ($< 50 \times 10^9/L$ et de ≥ 50 à $< 75 \times 10^9/L$), de la concentration d'ARN du VHC lors de la sélection ($< 800\,000$ UI/mL et $\geq 800\,000$ UI/mL) et du génotype du VHC (génotypes 2 et 3 et

génotypes 1, 4 et 6).

Le paramètre d'efficacité principal dans les deux études était l'obtention d'une réponse virologique soutenue, définie comme le pourcentage de patients chez qui l'ARN du VHC n'était plus détectable 24 semaines après la fin de la période de traitement prévue.

Le Tableau 23 ci-dessous présente les caractéristiques initiales de l'étude.

Tableau 23 Caractéristiques de la maladie au début de l'étude (données regroupées, population en intention de traiter)

	Eltrombopag (n = 956)	Placebo (n = 485)
Génotype du VHC, n (%)	n = 953	n = 484
1	612 (64)	309 (64)
2	67 (7)	50 (10)
3	228 (24)	101 (21)
4	41 (4)	22 (5)
6	5 (< 1)	2 (< 1)
ARN du VHC, n (%)	n = 954	n = 483
< 800 000 UI/mL	502 (53)	244 (51)
≥ 800 000 UI/mL	452 (47)	239 (49)
Traitement antérieur par un antiviral, n (%)	n = 956	n = 485
Jamais traités	654 (68)	334 (69)
Déjà traités	302 (32)	151 (31)
Classification de Child-Pugh, n (%)	n = 953	n = 485
A (score : 5-6)	911 (96)	459 (95)
B (score : 7-9)	42 (4)	26 (5)
Concentrations d'ALT, n (%)	n = 956	n = 485
Normales	216 (23)	103 (21)
Élevées	740 (77)	382 (79)
Nombre de plaquettes (G/L), n (%)	n = 956	n = 485
< 50	264 (28)	139 (29)
≥ 50	692 (72)	346 (71)
Score MELD, n (%)	n = 941	n = 477
< 10	541 (57)	264 (55)
≥ 10	400 (43)	213 (45)
Albuminémie (g/L), n (%)	n = 955	n = 484
≤ 35	275 (29)	139 (29)
> 35	680 (71)	345 (71)
Score FibroSURE, n (%)	n = 842	n = 426

	Eltrombopag (n = 956)	Placebo (n = 485)
0/1/2	83 (10)	42 (10)
3/4	759 (90)	384 (90)

Remarque : n représente le nombre de patients pour qui on disposait de données évaluables.

Au cours de la phase de prétraitement précédant l'administration d'un traitement antiviral (première partie) des études ENABLE 1 et ENABLE 2, le nombre de plaquettes a commencé à augmenter moins d'une semaine après le début du traitement par l'eltrombopag, et le délai médian d'obtention du nombre de plaquettes cible $\geq 90 \times 10^9/L$ a été d'environ 2 semaines. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients ont pu amorcer le traitement antiviral, et plus de 80 % des patients recevaient l'eltrombopag à raison de 25 mg ou de 50 mg lors de la répartition aléatoire dans la phase de traitement par un antiviral (seconde partie).

Dans les deux études, une proportion significativement plus grande de patients traités par l'eltrombopag a présenté une réponse virologique soutenue (voir le Tableau 24). Une plus grande proportion de patients sous eltrombopag a présenté une réponse virologique soutenue indépendamment du nombre de plaquettes au début des études ($< 50 \times 10^9/L$ contre $50 \times 10^9/L$) comparativement aux patients sous placebo. Chez les patients qui présentaient une charge virale élevée ($> 800\,000$), le taux de réponse virologique soutenue a été de 18 % sous eltrombopag contre 8 % sous placebo. Un nombre significativement plus grand de patients sous eltrombopag ont atteint les jalons thérapeutiques du traitement antiviral, à savoir une réponse virologique précoce, une réponse virologique précoce complète, une réponse en fin de traitement et une réponse virologique soutenue au bout de 12 semaines.

Tableau 24 Réponses virologiques et plaquettaires chez les adultes atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C ayant participé aux études ENABLE 1 et ENABLE 2

	ENABLE 1^a		ENABLE 2^b		Données regroupées	
Phase de prétraitement précédant la phase de traitement par un antiviral	N = 715		N = 805		N = 1520	
Pourcentage de patients qui ont présenté le nombre de plaquettes cible et qui ont amorcé un traitement antiviral ^c	95 %		94 %		95 %	
Phase de traitement par un antiviral	Eltrombopag n = 450 %	Placebo n = 232 %	Eltrombopag n = 506 %	Placebo n = 253 %	Eltrombopag n = 956 %	Placebo n = 485 %
RVS24 – résultat global^d	23	14	19	13	21	13
Génotypes 2 et 3 du VHC	35	24	34	25	35	25
Génotypes 1,4 et 6 du VHC	18	10	13	7	15	8
Nombre de plaquettes < 50 G/L	23	16	18	6	20	11
Nombre de plaquettes ≥ 50 G/L	23	14	20	15	21	14
ARN du VHC < 800 000 UI/mL	28	20	20	17	24	18
ARN du VHC $\geq 800\,000$ UI/mL	18	9	18	8	18	8

^a Eltrombopag administré en association avec le péginterféron alpha-2a (180 µg une fois par semaine pendant

- 48 semaines chez les porteurs du génotype 1 ou 4, et pendant 24 semaines chez les porteurs du génotype 2 ou 3) et la ribavirine (de 800 à 1.200 mg par jour en deux doses fractionnées, par voie orale).
- b) Eltrombopag administré en association avec le péginterféron alpha-2b (1,5 µg/kg une fois par semaine pendant 48 semaines chez les porteurs du génotype 1, et pendant 24 semaines chez les porteurs du génotype 2 ou 3) et la ribavirine (de 800 à 1 400 mg par voie orale).
 - c) Le nombre de plaquettes cible était $\geq 90 \times 10^9/L$ dans le cadre de l'étude ENABLE 1 et $100 \times 10^9/L$ dans le cadre de l'étude ENABLE 2.
 - d) RVS : réponse virologique soutenue 24 semaines après le début du traitement antiviral, $p < 0,05$ dans le cadre des études ENABLE 1 et ENABLE 2.

Les résultats des analyses des paramètres d'évaluation secondaires indiquent ce qui suit : un nombre significativement moins grand de patients traités par l'eltrombopag ont mis fin prématurément au traitement antiviral comparativement aux patients sous placebo (45 % contre 60 %, $p = 0,0001$); une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'ont pas eu à réduire la dose d'antiviral comparativement aux patients sous placebo (45 % contre 27 %), alors qu'un nombre de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ a été maintenu chez la majorité des patients traités par l'eltrombopag (76 % comparativement à 19 % des patients sous placebo); le nadir du nombre de plaquettes a été inférieur à $25 \times 10^9/L$ en cours de traitement chez une plus grande proportion de patients sous placebo (20 %) que de patients sous eltrombopag (3 %).

Le nombre médian de plaquettes au début du traitement antiviral était similaire dans les groupes sous eltrombopag et sous placebo ($134 \times 10^9/L$ contre 135×10^9 , respectivement) en ce qui concerne les données regroupées sur la population de patients infectés par le VHC. Quatre semaines après le début de la phase de traitement à double insu, le nombre de plaquettes a diminué jusqu'à environ $97 \times 10^9/L$ au sein du groupe sous eltrombopag et $48 \times 10^9/L$ au sein du groupe sous placebo. Le nombre médian de plaquettes est demeuré proche des valeurs de la quatrième semaine pour le reste de la phase de traitement à double insu (seconde partie).

Anémie aplasique sévère

CETB115AUS28T

REVOLADE a été évalué lors d'une étude de phase II unicentrique à un seul volet, menée auprès de 43 patients atteints d'anémie aplasique sévère ayant eu une réponse insatisfaisante à au moins un cycle de traitement par des globulines antithymocytes (de lapin ou de cheval) et de la cyclosporine, et dont la numération plaquettaire était $\leq 30 \times 10^9/L$.

REVOLADE a été administré à une posologie initiale de 50 mg, 1 fois par jour. Après 2 semaines, la dose était augmentée par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines jusqu'à concurrence de 150 mg, 1 fois par jour. Le paramètre principal était l'obtention d'une réponse hématologique après 12 ou 16 semaines de traitement par REVOLADE.

On parlait de « réponse hématologique » en présence d'au moins un des critères suivants : 1) augmentation de la numération plaquettaire à $20 \times 10^9/L$ au-delà des valeurs initiales, ou stabilisation de la numération plaquettaire sans besoin de transfusion pendant au moins 8 semaines; 2) augmentation $> 15 g/L$ de l'hémoglobine, ou réduction ≥ 4 unités de la transfusion de globules rouges pendant 8 semaines consécutives; 3) augmentation de 100 % ou $> 0,5 \times 10^9/L$ du nombre absolu de neutrophiles (NAN).

En l'absence de réponse hématologique ou s'il fallait procéder à une transfusion au bout de 16 semaines, l'administration de REVOLADE était cessée. Les patients qui répondaient au

traitement l'ont poursuivi dans le cadre d'une phase de prolongation de l'étude.

L'âge médian des patients traités, dont 56 % étaient des hommes, s'établissait à 45 ans (de 17 à 77 ans). Au départ, les valeurs médianes étaient les suivantes – numération plaquettaire : $20 \times 10^9/L$; hémoglobine : 84 g/L; NAN : $0,58 \times 10^9/L$ et nombre absolu de réticulocytes : $24,3 \times 10^9/L$. Quatre-vingt-six pour cent des patients devaient recevoir des transfusions de globules rouges et 91 %, des transfusions de plaquettes. La majorité (84 %) des patients avaient déjà reçu au moins 2 traitements immunosuppresseurs. Trois patients présentaient des anomalies cytogénétiques au départ.

Le Tableau 25 présente les résultats principaux au chapitre de l'efficacité.

Tableau 25 Réponse hématologique en présence d'anémie aplasique sévère

Issue	REVOLADE N = 43
Taux de réponse, N (%)	17 (40)
IC à 95 % (%)	(25, 56)

On a observé des réponses touchant 2 ou 3 des lignées sanguines chez 4 des 43 patients (9 %) au moment de la première évaluation de la réponse au traitement et chez 8 des 43 patients (19 %) lors de la dernière évaluation. Chez les patients ayant affiché une réponse au traitement, la plus longue période sans transfusion de plaquettes allait de 8 à 1 096 jours (médiane de 200 jours) et la plus longue période sans transfusion de globules rouges, de 15 à 1 082 jours (médiane de 208 jours). Quatre patients ont cessé graduellement le traitement par REVOLADE par suite du maintien d'une réponse pour les 3 lignées pendant une période de suivi médiane de 8 mois (de 7,2 à 10,6 mois).

Pharmacologie détaillée

REVOLADE (eltrombopag) ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ni le chien en raison son unique spécificité pour les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO). Par conséquent, les données recueillies chez ces animaux ne rendent pas parfaitement compte des effets indésirables susceptibles de se produire chez les humains en lien avec les propriétés pharmacologiques de l'eltrombopag.

Interactions pharmacocinétiques

D'après les résultats d'une étude réalisée chez des humains avec de l'eltrombopag radiomarqué, la glucuroconjugaison jouerait un rôle mineur dans la biotransformation de l'eltrombopag. Les études effectuées sur des microsomes hépatiques humains ont permis de découvrir que ce sont les enzymes UGT1A1 et UGT1A3 qui sont responsables de la glucuroconjugaison de l'eltrombopag. L'eltrombopag a exercé un effet inhibiteur sur certaines enzymes UGT *in vitro*. Des interactions médicamenteuses d'importance clinique dans lesquelles interviendrait la glucuroconjugaison ne devraient pas se produire, puisque les isoenzymes UGT participent peu à la glucuroconjugaison de l'eltrombopag et des médicaments qui pourraient y être associés.

Les résultats d'une étude réalisée chez des humains avec de l'eltrombopag radiomarqué ont révélé qu'environ 21 % d'une dose d'eltrombopag pourrait être biotransformée par voie oxydative. Les études menées sur des microsomes hépatiques humains ont permis de

constater que les enzymes responsables de l'oxydation de l'eltrombopag sont CYP1A2 et CYP2C8. Dans le cadre d'études reposant sur l'utilisation de microsomes hépatiques humains, l'eltrombopag (100 µM au maximum) n'a fait preuve d'aucun effet inhibiteur *in vitro* sur les enzymes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 ou 4A9/11 du CYP450, mais a inhibé les enzymes CYP2C8 et CYP2C9 (ce qu'on a déterminé grâce à l'utilisation du paclitaxel et du diclofénac comme substrats sondes), à des CI_{50} de 24,8 µM (11 mcg/mL) et de 20,2 µM (8,9 mcg/mL), respectivement. L'administration de 75 mg d'eltrombopag 1 fois par jour pendant 7 jours à 24 hommes en bonne santé n'a ni inhibé ni induit la biotransformation des substrats sondes des enzymes 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam). Aucune interaction significative sur le plan clinique ne devrait se produire lorsque l'eltrombopag et des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs du CYP450 sont administrés ensemble.

Des études *in vitro* ont révélé que l'eltrombopag inhibe les transporteurs OATP1B1 et BCRP (CI_{50} = 2,7 µM [1,2 mcg/mL] dans les 2 cas). L'administration de 75 mg d'eltrombopag 1 fois par jour pendant 5 jours avec une seule dose de 10 mg de rosuvastatine, un substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP, à 39 adultes en bonne santé a fait augmenter la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103 % (IC à 90 % : 82 %, 126 %) et l' $ASC_{(0-\infty)}$ de 55 % (IC à 90 % : 42 %, 69 %) (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration d'une dose unique d'eltrombopag à 50 mg avec 200 mg de cyclosporine a réduit la C_{max} et l' $ASC_{(0-\infty)}$ de l'eltrombopag de 25 % (IC à 90 % : 15 %, 35 %) et de 18 % (IC à 90 % : 8 %, 28 %), respectivement. Avec une dose de cyclosporine de 600 mg, ces réductions se sont chiffrées à 39 % (IC à 90 % : 30 %, 47 %) et à 24 % (IC à 90 % : 14 %, 32 %), respectivement. Le mécanisme exact est inconnu.

L'administration concomitante d'eltrombopag et de l'association composée de lopinavir et de ritonavir peut se traduire par une baisse de la concentration d'eltrombopag. Une étude menée chez 40 volontaires sains a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg d'eltrombopag et de doses répétées de l'association composée de lopinavir et de ritonavir à 400/100 mg 2 fois par jour s'est traduite par une diminution de 17 % de l' $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de l'eltrombopag (IC à 90 % : 6,6 %, 26,6 %) (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration concomitante d'eltrombopag et de bocéprévir, un inhibiteur de la protéase du VHC, n'a eu aucun effet sur les concentrations d'eltrombopag. Une étude menée chez 28 volontaires en bonne santé indique que l'administration concomitante d'eltrombopag à raison d'une dose unique de 200 mg et de bocéprévir à raison de doses répétées de 750 mg trois fois par jour a entraîné une réduction de l' $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique du bocéprévir de 4 % (IC à 90 % : -14,7 %, 8,5 %). L'administration concomitante d'eltrombopag à raison d'une dose unique de 200 mg et de bocéprévir à raison de doses répétées de 800 mg trois fois par jour a entraîné une réduction de l' $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique du bocéprévir de 4 % (IC à 90 % : 0,8 %, 7,9 %) et le C_t de 32 % (IC à 90 % : -41,7 %, -21,4 %) (voir section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration concomitante d'eltrombopag et de bocéprévir, un inhibiteur de la protéase du VHC, n'a eu aucun effet sur les concentrations d'eltrombopag. Une étude menée chez 28 volontaires en bonne santé indique que l'administration concomitante d'eltrombopag à raison d'une dose unique de 200 mg et de bocéprévir à raison de doses répétées de 750 mg trois fois par jour a entraîné une réduction de l' $ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique du bocéprévir de 6 % (IC à 90 % : -14,7 %, 3,5 %). L'administration concomitante d'eltrombopag à raison d'une dose unique de 200 mg et de télaprévir à raison de doses répétées de 750 mg trois fois par jour a entraîné une

réduction de l'ASC_(0-∞) plasmatique du télaprévir de 2 % (IC à 90 % : -6,1 %, 2,5 %) (voir la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration d'une seule dose de 75 mg d'eltrombopag avec un antiacide renfermant des cations polyvalents (1524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1425 mg de carbonate de magnésium) a provoqué une baisse de 70 % de l'ASC_(0-∞) plasmatique de l'eltrombopag (IC à 90 % : 64 %, 76 %) et de la C_{max} (IC à 90 % : 62 %, 76 %) (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag avec un petit-déjeuner type hypercalorique, riche en matières grasses et comprenant des produits laitiers a entraîné une baisse de 59 % de l'ASC_(0-∞) plasmatique de l'eltrombopag (IC à 90 % : 54 %, 64 %) et une diminution de 65 % de la C_{max} (IC à 90 % : 59 %, 70 %). En revanche, des aliments et boissons à faible teneur en calcium (< 50 mg de calcium) tels que fruits, jambon maigre, bœuf, jus de fruits non enrichi (sans calcium, magnésium ni fer ajoutés), lait de soya non enrichi et céréales non enrichies n'ont pas exercé d'effet majeur sur l'exposition à l'eltrombopag plasmatique, indépendamment de leur teneur en calories et en matières grasses (voir les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9.5 Interactions médicament-aliment](#)).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

REVLADE (eltrombopag) ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ni le chien en raison de son unique spécificité pour les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO). Par conséquent, les données recueillies chez ces espèces animales dans le cadre des études de toxicologie générale, des études sur les effets nocifs sur la reproduction et des études sur le pouvoir cancérigène ne rendent pas compte des effets indésirables susceptibles de se produire en lien avec les propriétés pharmacologiques de l'eltrombopag. En l'absence de modèles autres que des modèles cliniques pour étudier les effets recherchés possibles du médicament, il est entendu que le programme de toxicologie ne permet pas d'évaluer pleinement l'innocuité de l'eltrombopag au moyen de l'exacerbation de ses propriétés pharmacologiques. L'évaluation toxicologique s'est donc limitée au recensement des autres effets possibles du médicament et non particulièrement ciblés.

Toxicité de doses répétées

Les effets toxiques de doses répétées d'eltrombopag administrées par voie orale ont été évalués chez la souris, le rat, le lapin et le chien dans le cadre d'études ayant duré jusqu'à 13, 28, 1 et 52 semaines, respectivement. L'eltrombopag a été bien toléré et n'a provoqué aucun signe clinique indésirable, ni aucun effet négatif sur l'ingestion de nourriture, le poids corporel ou la mortalité pendant une période ayant pu atteindre 13 semaines chez la souris lorsqu'il était administré à des doses ≤ 100 mg/kg/jour (652 µg.h/mL), 28 semaines ou 2 ans chez le rat à des doses ≤ 30 ou 40 mg/kg/jour (661 ou 677 µg.h/mL, respectivement), 1 semaine chez le lapin à des doses ≤ 150 mg/kg/jour (59 µg.h/mL) et 52 semaines chez le chien à des doses ≤ 30 mg/kg/jour (418 µg.h/mL). Comparativement à l'exposition générale maximale qui est proposée pour les humains, l'exposition générale des souris et des rats à l'eltrombopag était 4,5 fois plus élevée, celle des lapins l'était 0,4 fois et celle des chiens, 2,9 fois.

On a décelé chez des rongeurs la formation de cataractes liées au traitement, qui était en fonction de la dose administrée et de la durée du traitement. À une exposition au moins 6 fois plus élevée que celle de patients atteints de TI selon l'ASC à la dose de 75 mg/jour et 3 fois plus élevée que celle de patients infectés par le VHC selon l'ASC à la dose de 100 mg/jour, on a observé des cataractes chez la souris après 6 semaines de traitement et chez le rat, après 28 semaines de traitement à une exposition au moins 4 fois plus élevée que celle de patients atteints de TI selon l'ASC à la dose de 75 mg/jour et 2 fois plus élevée que celle de patients infectés par le VHC selon l'ASC à la dose de 100 mg/jour, on a détecté des cataractes chez la souris après 13 semaines de traitement et chez le rat, après 39 semaines de traitement.

On n'a pas observé la formation de cataractes chez les chiens au terme d'un traitement de 52 semaines les ayant exposés à l'eltrombopag 2 fois plus que des patients ou des enfants/adolescents atteints de TI et autant que des patients infectés par le VHC d'après l'ASC.

Une toxicité tubulo-rénale a été mise au jour dans les études ayant duré jusqu'à 14 jours chez des souris et des rats qui avaient été exposés à des doses habituellement associées à des effets morbides ou à des décès. Une étude de 2 ans sur le pouvoir cancérigène de l'eltrombopag a également fait ressortir une toxicité tubulaire chez des souris qui avaient reçu des doses de 25, de 75 et de 150 mg/kg/jour par voie orale. Ces effets étaient moins sévères aux doses les plus faibles et ont pris la forme d'un large éventail de changements régénératifs. À la dose la plus faible, l'exposition à l'eltrombopag correspondait à 1,2 fois et 0,8 fois celle des patients et d'enfants/adolescents atteints de TI respectivement, selon l'ASC à la dose de 75 mg/jour, et à 0,6 fois celle de patients infectés par le VHC respectivement, selon l'ASC à la dose de 100 mg/jour.

Des effets rénaux induits par l'eltrombopag n'ont pas été observés chez les rats après 28 semaines ni chez les chiens au bout de 52 semaines à une exposition 4 et 2 fois supérieure, respectivement, à celle de patients atteints de TI, 3 et 2 fois supérieure à celle des enfants/adolescents atteints de TI respectivement, et à une exposition 2 fois supérieure et équivalente à celle de patients infectés par le VHC, d'après l'ASC.

Une dégénérescence et/ou une nécrose hépatocytaire, souvent accompagnée d'une hausse des concentrations sériques des enzymes hépatiques, a été observée chez la souris, le rat et le chien après administration à ces derniers de doses qui ont été associées à des effets morbides, à des décès ou à une piètre tolérance. Des effets hépatiques induits par l'eltrombopag n'ont pas été observés chez les rats après 28 semaines ni chez les chiens au bout de 52 semaines à une exposition 4 et 2 fois supérieure, respectivement, à celle de patients atteints de TI, 3 et 2 fois supérieure à celle des enfants/adolescents atteints de TI à 75 mg/jour respectivement, et à une exposition 2 fois supérieure ou équivalente à celle de patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, d'après l'ASC.

Cancérogénicité

L'eltrombopag n'a pas exercé d'effet cancérigène chez la souris à des doses jusqu'à 75 mg/kg/jour ou chez le rat à des doses jusqu'à 40 mg/kg/jour (exposition jusqu'à 4 et 2 fois supérieure à celle de patients atteints de TI et d'enfants/adolescents atteints de TI, respectivement, et une exposition 2 fois supérieure à celle de patients infectés par le VHC à 100 mg/jour, d'après l'ASC).

Génotoxicité

L'eltrombopag n'a pas exercé d'effet mutagène ou clastogène lors des tests de mutation

bactérienne ni pendant deux autres essais réalisés *in vivo* chez le rat (test du micronoyau et synthèse d'ADN non programmée; exposition 10 fois et 8 fois plus élevée que celle d'adultes et d'enfants/adolescents, respectivement, atteints de TI selon la C_{max} à la dose de 75 mg/jour et 7 fois plus élevée que celle de patients infectés par le VHC à la dose de 100 mg/jour). L'eltrombopag a donné des résultats légèrement positifs lors du test *in vitro* de mutagenèse sur cellules de lymphome de souris (les mutations étaient < 3 fois plus fréquentes). Ces observations *in vitro* et *in vivo* portent à croire que l'eltrombopag ne comporte pas de risques génotoxiques pour les humains.

Phototoxicité

Les études *in vitro* réalisées avec l'eltrombopag laissent entrevoir un risque de phototoxicité. Cela dit, on n'a observé aucun signe d'effet phototoxique sur la peau (à une exposition 10 fois et 7 fois supérieure à celle d'adultes et d'enfants/adolescents, respectivement, atteints de TI et 5 fois supérieure à celle de patients infectés par le VHC, selon l'ASC) ou les yeux (à une exposition au moins 6 fois et 4 fois supérieure à celle d'adultes et d'enfants/adolescents, respectivement, atteints de TI respectivement et au moins 3 fois supérieure à celle de patients infectés par le VHC, d'après l'ASC) de rongeurs. De plus, une étude de pharmacologie clinique menée chez 36 patients n'a fait ressortir aucune amplification de la photosensibilité après l'administration de 75 mg d'eltrombopag (mesurée au moyen de l'indice de photosensibilité retardée). Néanmoins, on ne peut écarter la possibilité que le traitement par l'eltrombopag soit assorti d'un risque de photoallergie puisqu'aucune étude préclinique n'a pu être expressément réalisée à ce chapitre.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Administré à des doses atteignant 20 mg/kg/jour (soit 2 fois l'exposition de patients et approximativement l'équivalent de l'exposition d'enfants/adolescents atteints de TI respectivement, selon l'ASC à la dose de 75 mg/jour et une exposition équivalente à celle de patients infectés par le VHC selon l'ASC à la dose de 100 mg/jour), REVOLADE n'a pas altéré la fécondité des rates, les premiers stades de l'embryogenèse ni le développement embryofœtal. En outre, on n'a constaté aucun effet sur le développement embryofœtal chez le lapin à des doses pouvant atteindre 150 mg/kg/jour, soit la plus forte des doses testées (de 0,3 à 0,5 fois l'exposition de patients atteints de TI et de patients infectés par le VHC, d'après l'ASC). Toutefois, après l'administration de doses de 60 mg/kg/jour (exposition 6 fois et 4 fois supérieure à celle d'adultes et d'enfants/adolescents, respectivement, atteints de TI et 3 fois supérieure à celle de patients infectés par le VHC, selon l'ASC), une dose maternotoxique chez la rate, l'étude de la fécondité a permis de faire le rapprochement entre le traitement par REVOLADE et une létalité embryonnaire (augmentation des décès *in utero* avant et après l'implantation) ainsi qu'une diminution du poids fœtal et du poids de l'utérus gravide, tandis que l'étude du développement embryofœtal a mis au jour quelques cas de formation de côtes cervicales et de diminution du poids fœtal.

Populations et états pathologiques particuliers

Administré à des doses atteignant 40 mg/kg/jour (soit la plus forte des doses testées, 3 fois l'exposition d'adultes et d'enfants/adolescents atteints de TI et 2 fois celle de patients infectés par le VHC selon l'ASC), REVOLADE n'a pas altéré la fécondité des rates. Au cours de l'étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez le rat, on n'a noté aucun effet défavorable sur la gestation, la mise bas ou la lactation des rates F_0 lorsque l'eltrombopag était administré à des doses dénuées de maternotoxicité (10 et 20 mg/kg/jour). On n'a pas constaté non plus d'effets négatifs sur la croissance, le développement et la fonction neurocomportementale ou reproductive des petits (F_1). REVOLADE a été décelé dans le plasma de tous les rats F_1 , et ce, durant toute la période de prélèvement de 22 heures qui a

suivi l'administration du médicament aux rates F₀, ce qui donne à penser que les ratons ont été exposés au REVOLADE par le lait maternel.

Toxicité juvénile :

Le développement des voies d'excrétion hépatique fonction de l'âge et d'une clairance hépatique réduite a entraîné des expositions plus élevées à l'eltrombopag et une mauvaise tolérance chez les très jeunes ratons. Lors d'une étude où des ratons ont été traités du 4^e au 31^e jour du postpartum, tous ceux qui avaient reçu une dose de 60 mg/kg/jour ont été soit trouvés morts, soit euthanasiés dans les 14 premiers jours. Dans le groupe recevant la dose de 30 mg/kg/jour (exposition 9 fois supérieure à l'exposition maximale d'un enfant/adolescent atteint de TI traité à raison de 75 mg/jour, selon l'ASC), le nombre de ratons morts ou euthanasiés s'est chiffré à 6. Aucun décès n'est survenu parmi les ratons traités du 32^e au 63^e jour du postpartum.

Lors d'études de toxicité juvénile concluantes menées sur des ratons, l'eltrombopag n'a pas entraîné d'effets indésirables à des doses pouvant atteindre 15 mg/kg/jour administrées du 4^e au 31^e jour du postpartum, ni à des doses atteignant 40 mg/kg/jour administrées du 32^e au 63^e jour du postpartum. Chez les ratons traités du 4^e au 31^e jour du postpartum, la dose de 15 mg/kg/jour (exposition 5 fois supérieure à celle de l'enfant/adolescent atteint de TI traité à raison de 75 mg/jour, selon l'ASC), le gain de poids était légèrement moindre, et on a observé une légère baisse des indices érythrocytaires s'accompagnant d'une hausse du nombre de réticulocytes, sans doute due à une stimulation de l'érythropoïèse. Une coloration de la peau, du pelage et d'autres organes (imputable à la couleur de l'eltrombopag, et réversible au bout d'une période sans traitement) a été constatée chez les ratons dont l'exposition générale était très élevée. Chez les ratons traités du 32^e au 63^e jour du postpartum à raison de 40 mg/kg/jour, on a également noté de légères altérations des paramètres érythrocytaires, ainsi que de faibles réductions de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

On a observé des cataractes chez les souris et les rats. Comme la formation de cataractes est en fonction de la dose administrée, de la durée du traitement et de l'âge du patient, elle s'est produite surtout dans l'épithélium du cristallin des souris jeunes, qui est en plein développement, plutôt que dans le cristallin parvenu à maturité. Par ailleurs, on a constaté des opacités de l'œil chez des ratons non sevrés traités du 4^e au 32^e jour du postpartum (le 32^e jour correspondant à peu près à l'âge de 2 ans chez l'humain) au moyen de doses qui n'ont pas été tolérées (9 fois l'exposition maximale d'un enfant/adolescent atteint de TI traité à raison de 75 mg/jour, selon l'ASC). On n'a pas observé de cataractes chez les ratons traités à des doses qui, elles, ont été tolérées (5 fois l'exposition d'un enfant/adolescent atteint de TI, selon l'ASC). Chez de jeunes souris (âgées de 6 semaines au début du traitement) ayant reçu 150 mg/kg d'eltrombopag, on a constaté l'apparition de cataractes au bout de 6 à 7 semaines environ, à une exposition 5 fois supérieure à l'exposition maximale d'un enfant/adolescent atteint de TI traité à raison de 75 mg/jour, selon l'ASC. Cependant, l'administration d'une dose de 150 mg/kg/jour à des souris âgées de 26 semaines lors de l'amorce du traitement n'a pas entraîné la formation de cataractes.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rREVOLADE^{MD}

Comprimés d'eltrombopag

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **REVOLADE^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **REVOLADE**.

Mises en garde et précautions importantes

Vous vous exposez à un risque plus élevé de problèmes de foie, comme l'insuffisance hépatique, et de décès si vous êtes atteint(e) d'une maladie du foie chronique et si vous prenez REVOLADE avec du peginterféron et de la ribavirine, deux médicaments qui servent à traiter l'hépatite C. Votre professionnel de la santé pourrait surveiller étroitement vos symptômes hépatiques pendant votre traitement par REVOLADE.

Pour quoi REVOLADE est-il utilisé ?

- **Thrombopénie immunologique (TI) chronique** : REVOLADE est utilisé pour traiter les adultes et les enfants âgés de 1 an et plus qui souffrent d'un trouble hémorragique appelé *thrombopénie immunologique* (TI) chronique qui survient lorsque le nombre de plaquettes sanguines est insuffisant. REVOLADE est utilisé :
 - pour augmenter le nombre de plaquettes;
 - lorsque l'emploi d'autres médicaments s'est soldé par un échec.
- **Anémie aplasique sévère (AAS)** : REVOLADE est destiné au traitement des adultes dont la numération globulaire (nombre de cellules sanguines) est faible en raison d'une anémie aplasique sévère. Cette maladie survient quand le corps ne fabrique pas assez de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sanguines. REVOLADE est utilisé lorsque d'autres médicaments se sont révélés inefficaces.
- **Thrombopénie associée à l'hépatite C chronique** : REVOLADE est utilisé pour traiter les infections causées par le virus de l'hépatite C (VHC). Beaucoup de patients atteints d'hépatite C ont peu de plaquettes à cause de certains des médicaments qu'ils prennent pour traiter cette infection. L'administration de REVOLADE peut aider ces patients à poursuivre leur traitement antiviral jusqu'à la fin.

Comment REVOLADE agit-il?

On croit que REVOLADE agit comme la thrombopoïétine, une hormone fabriquée naturellement par le corps. La thrombopoïétine stimule la production des plaquettes en se fixant à certaines cellules cibles de la moelle osseuse. L'ingrédient médicamenteux contenu dans

REVOLADE, l'eltrombopag, se lie à ces mêmes cellules cibles et stimule la production de plaquettes. Cette production accrue de plaquettes fait augmenter leur nombre dans le sang et celui d'autres cellules sanguines.

Quels sont les ingrédients dans REVOLADE?

Ingrédients médicinaux : eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine

Ingrédients non médicinaux (comprimés) : cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol, mannitol, povidone et stéarate de magnésium.

Les comprimés de 25 mg contiennent aussi du polysorbate.

Les comprimés de 50 mg contiennent aussi de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

REVOLADE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 25 mg et 50 mg.

Ne prenez pas REVOLADE si :

- vous êtes allergique à REVOLADE ou à l'un de ses autres ingrédients;
- vous souffrez de graves problèmes de foie.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre REVOLADE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- avez des problèmes de foie;
- avez des problèmes de reins;
- avez des antécédents de formation d'un caillot à l'intérieur d'un vaisseau sanguin, bloquant la circulation sanguine (thrombose), ou si vous savez que la thrombose est un problème fréquent dans votre famille. Le risque de caillots sanguins peut être accru dans certaines circonstances. Par exemple, si vous : êtes une personne âgée, êtes resté(e) alité(e), avez le cancer, prenez des contraceptifs oraux (la « pilule ») ou une hormonothérapie substitutive, avez récemment subi une chirurgie ou vous êtes blessé(e), êtes en surpoids ou si vous fumez;
- êtes atteint(e) d'une maladie du sang causée par la chimiothérapie ou si vous souffrez d'une autre affection du sang, telle que le syndrome myélodysplasique (SMD). Votre professionnel de la santé fera des tests pour vérifier que vous ne souffrez pas de cette affection du sang avant que vous ne commenciez à prendre REVOLADE, parce qu'elle pourrait s'aggraver si vous preniez REVOLADE;
- prenez des antiviraux à action directe pour traiter une hépatite C chronique;
- avez des antécédents de problèmes de vision (cataractes). La prise de REVOLADE peut entraîner la formation de cataractes (une opacification du cristallin). Votre professionnel de la santé pourrait vous recommander de subir un examen de la vue avant et pendant votre traitement par REVOLADE;
- êtes enceinte ou projetez de le devenir. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant que vous prenez REVOLADE. C'est pourquoi vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace tout au long de votre traitement. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement ou si vous croyez l'être, informez-en votre professionnel de la santé sans délai;
- allaitez ou projetez de le faire. Il est déconseillé d'allaiter pendant un traitement par REVOLADE;
- avez plus de 65 ans;
- êtes d'origine asiatique.

Autres mises en garde à connaître :

Médicaments à base de peginterféron et de ribavirine

Lisez la monographie de ces deux médicaments (peginterféron et ribavirine) pour prendre connaissance de renseignements importants concernant leur caractère sécuritaire (innocuité). Les deux sont utilisés avec REVOLADE pour traiter les patients atteints d'hépatite C chronique et de TI.

Interruption du traitement par REVOLADE

Si vous cessez de prendre REVOLADE, le nombre de vos plaquettes baissera probablement de nouveau en quelques semaines, ce qui peut augmenter le risque de saignement. Ce risque sera encore plus grand si vous prenez des médicaments servant à éclaircir le sang. En pareil cas, le nombre de vos plaquettes sera alors surveillé, et votre professionnel de la santé discutera avec vous du traitement qu'il vous faudra suivre.

Surveillance et analyses :

Votre professionnel de la santé demandera que vous subissiez les analyses suivantes :

- **Analyses de sang :**
Avant que vous commenciez à prendre REVOLADE, vous devrez subir des analyses de sang qui serviront à vérifier l'état de vos cellules sanguines, dont vos plaquettes. Ces analyses seront également réalisées jusqu'à la fin de votre traitement par REVOLADE et même après. Il se peut que votre professionnel de la santé modifie votre dose si le nombre de vos plaquettes devient trop élevé.
- **Épreuves fonctionnelles hépatiques :** Vous subirez ces analyses de sang avant et pendant votre traitement par REVOLADE pour vérifier le fonctionnement de votre foie. Votre professionnel de la santé pourrait devoir mettre fin à votre traitement si les résultats de ces analyses révélaient la présence de lésions à votre foie.
- **Examens de la moelle osseuse :** Il est possible que votre professionnel de la santé demande un examen de votre moelle osseuse avant, pendant et après votre traitement par REVOLADE. Votre professionnel de la santé pourrait mettre fin à votre traitement si de nouveaux problèmes génétiques étaient décelés.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec REVOLADE :

- les produits antiacides qui servent à traiter les ulcères d'estomac, les indigestions ou les brûlures d'estomac;
- certains médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol (statines);
- des minéraux, comme l'aluminium, le calcium, le fer, le magnésium, le sélénium et le zinc, qui peuvent se trouver dans les suppléments de minéraux.
- la cyclosporine et les médicaments contenant du lopinavir et du ritonavir (médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH). Votre professionnel de la santé surveillera le nombre de vos plaquettes si vous prenez REVOLADE avec l'un de ces médicaments.

NE prenez **PAS** REVOLADE avec des produits laitiers, tels que :

- du lait,
- de la crème glacée,
- du yogourt.

REVOLADE peut être pris avec des aliments contenant peu de calcium comme :

- des fruits (p. ex., ananas, raisins secs et fraises);
- du jambon, du poulet ou du bœuf maigres;
- du jus de fruits, du lait de soja et des céréales non enrichis (c'est-à-dire, auxquels on n'a pas ajouté de calcium, de magnésium ni de fer).

Consultez votre professionnel de la santé pour connaître la nature des repas qui vous conviendront le mieux pendant votre traitement par REVOLADE.

Comment prendre REVOLADE :

- Avez les comprimés entiers, avec de l'eau. Il **NE** faut **PAS** écraser les comprimés pour les mélanger à des aliments ou à des liquides. Si votre enfant est incapable d'avaler les comprimés en entier, parlez-en à votre professionnel de la santé.
- Pour aider votre organisme à bien absorber REVOLADE, prenez ce médicament au moins **2 heures avant ou 4 heures** après les produits suivants :
 - des antiacides (pour traiter l'indigestion);
 - des suppléments de minéraux (p. ex., d'aluminium, de calcium, de fer, de magnésium, de sélénium ou de zinc); ou
 - des produits laitiers.
- Une bonne façon d'éviter les problèmes consiste à prendre ces produits le matin et REVOLADE, le soir. Demandez conseil à votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.
- Prenez REVOLADE aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous dira de le faire. Votre dose quotidienne de REVOLADE pourrait changer en fonction de votre réponse à ce traitement ou de l'état de votre foie.
- Ne prenez pas REVOLADE pendant plus d'une année à la fois si vous êtes traité(e) contre une thrombopénie associée à une hépatite C chronique. Votre professionnel de la santé réévaluera votre traitement au bout d'un an. Une fois que votre traitement antiviral sera terminé, celui par REVOLADE prendra fin lui aussi.

Dose habituelle (18 ans et plus) :

Pour le traitement de la TI et de l'AAS :

Dose initiale recommandée dans les cas de TI ou d'AAS : 50 mg une fois par jour.

Dose maximale recommandée dans les cas de TI : 75 mg une fois par jour.

Dose maximale recommandée dans les cas d'AAS : 150 mg une fois par jour.

Pour le traitement de l'hépatite C chronique :

Dose initiale recommandée : 25 mg une fois par jour.

Dose maximale recommandée : 100 mg une fois par jour.

Pour le traitement de la TI, de l'AAS et de l'hépatite C chronique (patients d'origine est-ou sud-asiatique) :

Dose initiale recommandée : 25 mg une fois par jour.

Dose habituelle chez les enfants et les adolescents (âgés de 1 à 17 ans) :

Pour le traitement de la TI :

Dose initiale recommandée pour les enfants âgés de 1 à 5 ans : 25 mg une fois par jour.

Dose initiale recommandée pour les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans : 50 mg une fois par jour.

Dose initiale recommandée pour les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans d'origine est- ou sud-asiatique : 25 mg une fois par jour.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de REVOLADE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. S'il est presque l'heure de prendre votre prochaine dose, laissez tomber la dose oubliée, attendez plutôt qu'il soit l'heure de prendre votre dose suivante, puis recommencez à prendre votre médicament comme à l'habitude. Ne doublez pas la dose pour compenser votre oubli.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à REVOLADE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez REVOLADE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets indésirables de REVOLADE sont les suivants :

- Altération du goût
- Augmentation ou baisse de l'appétit
- Constipation, flatulences
- Couleur anormale des urines ou des selles
- Démangeaisons de la peau, éruption cutanée, apparition de taches rondes, rouges ou violacées sur la peau
- Diarrhée
- Douleur à l'aine
- Douleurs ou malaises abdominaux
- Enflure de la face, des bras, des jambes, des mains, des chevilles ou des pieds
- Enflure des amygdales
- Enflure ou inflammation des plaies
- Essoufflement pendant la marche
- Fatigue
- Fièvre ou sensation de chaleur
- Frissons
- Indigestion
- Malaise, sensations douloureuses
- Mal de dents
- Mal de dos
- Mal des transports
- Manque d'énergie, faiblesse

- Maux de tête
- Nausées
- Perte de poids
- Poux
- Sécheresse de la bouche
- Somnolence ou difficulté à dormir
- Spasmes musculaires
- Sueurs froides
- Sueurs nocturnes
- Toux, écoulement nasal
- Transpiration accrue
- Vomissements

REVOLADE peut entraîner des résultats anormaux à certaines analyses sanguines. Votre médecin décidera quand il conviendra de réaliser des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Baisse du nombre de globules rouges : fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
Changements dans la moelle osseuse : anémie, faiblesse et fatigue imputables à la baisse du nombre de globules rouges, infections imputables à la baisse du nombre de globules blancs, apparition de bleus causée par la baisse du nombre de plaquettes		✓	
Infection des voies respiratoires supérieures : écoulement nasal, congestion nasale, toux et éternuements		✓	
Neutropénie fébrile : fièvre accompagnée d'un nombre peu élevé de globules blancs		✓	
COURANTS			

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé	Cessez de prendre des médicaments et
Anxiété : nervosité, agitation ou accès de panique, accélération du rythme cardiaque, respiration rapide (hyperventilation), transpiration, tremblements, difficulté à dormir		✓
Boulimie (trouble alimentaire) : préoccupation concernant le poids et le gain de poids, accès répétés de consommation de grandes quantités de nourriture en un seul repas (crises de glotonnerie), vomissements provoqués ou exercice physique excessif pour tenter de perdre du poids		✓
Caillots sanguins : enflure, douleur ou sensibilité dans une partie du corps, essoufflement soudain surtout s'il s'accompagne d'une douleur vive à la poitrine et/ou d'une respiration rapide, douleur abdominale, abdomen gonflé, présence de sang dans les selles		✓
Carence en vitamine D : fatigue, douleur aux os, faiblesse, douleurs ou crampes musculaire, sautes d'humeur		✓
Concentration élevée de fer dans le sang : fatigue, faiblesse, battements de cœur irréguliers, douleur aux articulations, maux d'estomac		✓
Dépression : insomnie ou sommeil excessif, modification de l'appétit ou du poids, sentiment de dévalorisation, de culpabilité, de regrets, sentiment d'impuissance ou de désespoir, retrait de la vie sociale, des réunions et des activités familiales ou entre amis, diminution de la libido (désir sexuel)		✓
Douleur dans le nez et la gorge : mal de gorge, douleur ou gêne à la déglutition		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé	Cessez de prendre des médicaments et
Douleurs musculaires : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire	✓	
Engourdissement ou picotement de la peau : picotement, douleur ou engourdissement des mains, des doigts et des orteils	✓	
Faible taux de glucose sanguin : soif, mictions fréquentes, faim, nausées et vertiges, battements cardiaques rapides, picotements et tremblements, nervosité, transpiration	✓	
Hémorroïde (enflure d'une veine de la paroi du rectum ou de l'anus) : bosse sur l'anus, anus enflé ou douloureux, saignement de l'anus ou du rectum, démangeaisons ou présence de mucus dans le rectum	✓	
Infection de la peau : rougeur, enflure, sensibilité ou douleur, fièvre, chaleur, bosses rouges et douloureuses sur la peau	✓	
Infection des poumons (p. ex., bronchite et pneumonie) : toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, gêne ou douleur à la poitrine pendant la respiration ou la toux, fièvre, frissons	✓	
Infection urinaire : douleur et/ou sensation de brûlure en urinant, sang dans l'urine, envie accrue d'uriner	✓	
Infection virale : symptômes ressemblant à ceux de la grippe, dont la fièvre, la fatigue, les maux de tête, les courbatures, la diarrhée, les nausées et les vomissements	✓	
Lésions à la peau ou aux articulations : douleur, inflammation, rougeur, enflure, raideur des articulations, diminution de l'ampleur des mouvements articulaires, irritation de la peau, infection de la peau	✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé	Cessez de prendre des médicaments et
Méningite aseptique (inflammation de la couche protectrice du cerveau, qui n'est pas causée par une infection) : fièvre, maux de tête, raideur du cou, sensibilité à la lumière, perte d'appétit, nausées/vomissements		✓
Mort des tissus de la rate : douleur intense du côté supérieur gauche de l'abdomen pouvant irradier dans l'épaule gauche		✓
Ostéoporose (fragilité et amincissement des os) : douleur au bas du dos, aux hanches et aux pieds, difficulté à marcher, fractures osseuses, courbe anormale de la partie supérieure de la colonne vertébrale, diminution de la taille		✓
Perte de conscience ou vertiges : évanouissement, vertiges au moment de se lever ou de s'asseoir		✓
Perte ou amincissement inhabituels des cheveux		✓
Problèmes buccaux : herpès, saignement des gencives, douleur, sensation de brûlure, enflure de la langue ou ulcères dans la bouche		✓
Problèmes de foie (y compris l'hépatite B et les tumeurs au foie) : jaunisse (jaunissement de la peau, du blanc des yeux), coloration anormalement foncée de l'urine, fatigue inhabituelle, douleur ou sensibilité dans la partie supérieure droite du ventre, abdomen gonflé, douleur à l'épaule droite et signes d'un état de choc et d'une perte de sang, tendance à saigner facilement, désorientation ou confusion, somnolence, coma		✓
Septicémie (infection du sang) : pouls rapide, fièvre, frissons, respiration rapide, nausée, vomissements, diminution de		✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé		Cessez de prendre des médicaments et
l'urination			
Tachycardie sinusale (battements anormalement rapides du cœur) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, palpitations		✓	
Troubles oculaires : Cataractes : vision trouble, brouillée ou obscurcie, perception de halos autour des lumières, perception pâle ou jaunâtre des couleurs Vision trouble Sécheresse oculaire Déficiences visuelle : altérations de la vision Corps flottants du vitré : perception de taches ou de filaments qui flottent; taches qui se déplacent suivant le mouvement des yeux		✓	
RARES			
Atteinte hépatique entraînant une perte de fonction hépatique : diminution de la production d'urine, enflure des jambes, hypertension artérielle		✓	
Cancer rectal : modification des habitudes intestinales (p. ex., évacuation plus fréquente des selles), selles foncées ou étroites, douleur abdominale, faiblesse		✓	
Douleur thoracique qui n'est pas provoquée par des problèmes cardiaques : douleur vive ou constante à la poitrine qui peut empirer en bougeant le torse, en levant les bras, en respirant profondément, en éternuant ou en toussant		✓	
Douleur touchant les muscles, les tendons et les os : douleur aux muscles, dans les membres, aux articulations et aux os		✓	
Hémorragie (saignements) : saignements non maîtrisables,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de santé		Cessez de prendre des médicaments et
présence de sang dans les selles ou dans les urines, mal de tête prolongé, étourdissements ou confusion, saignements de nez, crachats de sang, tendance aux ecchymoses (bleus)			
Réactions allergiques : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓	
INCONNUS			
Changement de couleur de la peau : brunissement (hyperpigmentation) ou jaunissement de la peau		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en:

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver à une température inférieure à 30 °C. Craint le gel.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de REVOLADE :

Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient.

Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.novartis.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 363-8883.

Le présent dépliant a été rédigé par Novartis Pharma Canada inc.

Dernière révision : 3 novembre 2021

REVOLADE est une marque déposée.

** Toutes les marques de commerce et les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs.*

Version Novartis : 27 juillet 2023