MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATPIENTS

[Pr]Teva-Eltrombopag

Comprimés d'eltrombopag

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

Agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (B02BX05)

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, ON
M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
SEP 18, 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 278831

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Sans objet.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation ne figurent pas aux présentes.

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 SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES 5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5
4.1 Considérations posologiques 5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique 6
4.4 Administration 14
4.5 Dose oubliée 14
5 SURDOSAGE 14
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT 15
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 15
7.1 Cas particuliers 24
7.1.1 Grossesse 24
7.1.2 Allaitement 24
7.1.3 Enfants 24
7.1.4 Personnes âgées 25
8 EFFETS INDÉSIRABLES 25
8.1 Aperçu des effets indésirables 25
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques 26
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – Enfants/Adolescents 33
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques 34
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants/Adolescents 37
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit 38
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 39
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 39
9.4 Interactions médicament-médicament 39
9.5 Interactions médicament-aliments 42
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales 42
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire 42
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 43
10.1 Mode d'action 43
10.2 Pharmacodynamie 43

10.3 Pharmacocinétique 43
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 47
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 47

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES 48
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES 48
14 ESSAIS CLINIQUES 49
14.1 Interactions cliniques, par indication 49
14.3 Études de biodisponibilité comparative 67
15 MICROBIOLOGIE 69
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 69
17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE 73

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS 74

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

- Les comprimés Teva-Eltrombopag (eltrombopag) sont indiqués dans le traitement de la thrombocytopénie immune (TPI) chronique, afin d'augmenter la numération plaquettaire chez les adultes et les enfants de 1 an ou plus qui n'ont pas répondu de façon satisfaisante aux corticostéroïdes ou aux immunoglobulines.

- Teva-Eltrombopag est indiqué pour augmenter la numération plaquettaire chez les patients atteints d'une thrombocytopénie associée à l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), en vue de l'amorce et de la poursuite d'un traitement à base d'interféron.

- Teva-Eltrombopag est indiqué pour le traitement des adultes atteints d'anémie aplasique grave ayant présenté une réponse insatisfaisante à un traitement immunosuppresseur.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur l'eltrombopag ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes. En général, la prudence est de mise lors de l'administration de Teva-Eltrombopag et de la surveillance du traitement chez les patients âgés, car l'altération des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, de même que les affections ou les pharmacothérapies concomitantes, sont plus fréquentes dans leur cas.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Teva-Eltrombopag est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**, **Insuffisance hépatique** et **Hépatotoxicité**).

- Teva-Eltrombopag est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce médicament, à l'un des ingrédients, médicinaux ou non, de cette préparation ou aux constituants du contenant. Pour connaître la liste complète des excipients, voir **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**. Avant d'administrer ces produits à un patient atteint d'une infection chronique par le virus de

l'hépatite C (VHC), il est préférable de prendre connaissance des contre-indications pertinentes dans la monographie de l'interféron pégylé et de la ribavirine.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Teva-Eltrombopag doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'hépatite C chronique avec cirrhose, car il peut accroître le risque de décompensation hépatique, voire de décès, lorsqu'il est administré avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Le risque de décompensation hépatique est plus élevé en présence d'une faible albuminémie (< 35 g/L) ou d'un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) initial ≥ 10. Les signes et symptômes de décompensation hépatique doivent être surveillés de près chez les patients qui présentent ces caractéristiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique, Décompensation hépatique – Administration concomitante d'interféron**).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Teva-Eltrombopag n'est offert que sous forme de comprimés et ne doit pas être utilisé chez les patients qui sont incapables d'avaler les comprimés Teva-Eltrombopag entiers.

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique

Le traitement par Teva-Eltrombopag (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 TPI, et qui a une longue expérience des conseils à prodiguer aux patients chez lesquels Teva-Eltrombopag est indiqué.

Avant de prescrire Teva-Eltrombopag, le médecin doit :

- s'assurer que le patient répond aux critères mentionnés ci-dessus ;
- l'informer des risques et des bienfaits du traitement par Teva-Eltrombopag ;
- s'assurer qu'il est capable d'avaler les comprimés Teva-Eltrombopag entiers (voir **Administration** ci-dessous).

Le schéma posologique de Teva-Eltrombopag doit être personnalisé en fonction la numération plaquettaire du patient. L'objectif du traitement par Teva-Eltrombopag n'est pas de normaliser la numération plaquettaire, mais de faire en sorte qu'elle se maintienne au-dessus du seuil hémorragique (> 50 x 10^9/L), et généralement en dessous de 150 à 200 x 10^9/L. Il convient d'utiliser la plus faible la dose efficace permettant de maintenir efficacement la numération plaquettaire au seuil désiré, 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 **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Thrombocytopénie liée à l'hépatite C chronique

Teva-Eltrombopag s'administre en association avec de l'interféron pégylé et de 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 posologiques en cas de toxicité et tenir compte des autres renseignements pertinents relatifs à l'innocuité et contre-indications au moment d'administrer l'interféron pégylé et la ribavirine.

Teva-Eltrombopag ne doit être administré aux patients atteints d'hépatite C chronique qu'en cas de thrombocytopénie empêchant l'amorce d'un traitement à base d'interféron ou limitant la possibilité de poursuivre un tel traitement.

Il faut utiliser la plus faible dose de Teva-Eltrombopag permettant d'atteindre et de maintenir le nombre de plaquettes nécessaire pour amorcer et poursuivre un traitement antiviral. Les ajustements posologiques doivent être basés sur la réponse plaquettaire (voir le Tableau 2, ci-dessous). Teva-Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser la numération plaquettaire. Au cours des études cliniques, la hausse de la numération plaquettaire a généralement été observé dans la semaine suivant le début du traitement par Teva-Eltrombopag.

L'innocuité et l'efficacité de l'eltrombopag 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 grave (AAG)

Utiliser la plus faible dose de Teva-Eltrombopag permettant d'obtenir et de maintenir une réponse hématologique. Les ajustements posologiques doivent être basés sur la numération plaquettaire. Teva-Eltrombopag ne doit pas être utilisé pour normaliser la numération plaquettaire (voir **7 Hématologie, Complications thrombotiques ou thromboemboliques**). L'obtention d'une réponse hématologique nécessite l'augmentation de la dose, généralement jusqu'à concurrence de 150 mg, ce qui peut prendre jusqu'à 16 semaines de traitement par Teva-Eltrombopag (voir **14.1 Anémie aplasique grave**).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique

Schéma posologique initial

Adultes et enfants/adolescents de 6 ans ou plus

La dose initiale de Teva-Eltrombopag recommandée est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients de 6 ans ou originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est, la dose initiale de Teva-

Eltrombopag pour le traitement de la TPI doit être plus faible, soit 25 mg une fois par jour (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants de 1 à < 6 ans

La dose initiale de Teva-Eltrombopag recommandée est de 25 mg une fois par jour.

Surveillance et ajustement posologique

Adultes et enfants/adolescents de 1 à < 18 ans

Si le nombre de plaquettes reste inférieur à la valeur recherchée (p. ex. 50 x 10^9/L) au bout de 2 à 3 semaines de traitement à cette dose, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 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 x 10^9/L. Une réduction de la dose est recommandée si le nombre de plaquettes dépasse 200 x 10^9/L (voir le Tableau 1).

Le traitement par Teva-Eltrombopag doit être interrompu si la numération plaquettaire atteint plus de 300 x 10^9/L. Une fois que le nombre de plaquettes est redescendu à < 150 x 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 demeure > 300 x 10^9/L malgré l'administration de la plus faible dose de Teva-Eltrombopag pendant 2 semaines (voir le Tableau 1).

Tableau 1 –Ajustement posologique de Teva-Eltrombopag chez les patients atteints de TPI

Numération plaquettaire	Conduite à tenir
< 50 x 10^9/L après au moins 2 semaines de traitement par Teva-Eltrombopag	Augmenter la dose quotidienne par paliers de 25 mg jusqu'à concurrence de 75 mg/jour. Chez les patients qui prennent Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois tous les deux jours, passer à 25 mg une fois par jour.
≥ 50 x 10^9/L à ≤ 200 x 10^9/L	Utiliser la plus faible dose de Teva-Eltrombopag et/ou du traitement concomitant contre la TPI permettant de maintenir un nombre de plaquettes suffisant pour éviter ou réduire une hémorragie.
> 200 x 10^9/L à ≤ 300 x 10^9/L à n'importe quel moment	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 Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois par jour, envisager de réduire la dose à 25 mg une fois tous les deux jours.
> 300 x 10^9/L	Mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag. Porter la fréquence des numérations plaquettaires à 2 fois par

Numération plaquettaire	Conduite à tenir
	semaine. Une fois le nombre de plaquettes redescendu sous 150 x 10^9/L, reprendre le traitement en réduisant la dose quotidienne de 25 mg. Chez les patients qui prennent Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois par jour, envisager de reprendre le traitement à la dose de 25 mg une fois tous les deux jours.
> 300 x 10^9/L après 2 semaines de traitement à la plus faible dose de Teva-Eltrombopag	Mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag.

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, chez un petit nombre de patients, il peut s'avérer nécessaire d'administrer en alternance des comprimés de différentes teneurs d'une journée à l'autre.

Tout ajustement de la posologie de Teva-Eltrombopag doit s'accompagner d'une surveillance hebdomadaire ou plus fréquente du nombre de plaquettes pendant 2 ou 3 semaines. Avant d'envisager une nouvelle augmentation de la posologie, attendre au moins deux semaines afin de voir l'effet de l'ajustement posologique sur le nombre de plaquettes. **Chez les patients atteints d'hépatopathie, attendre au moins trois semaines avant d'envisager un ajustement posologique (voir Ensemble des indications, Insuffisance hépatique, ci-dessous).**

On doit effectuer des explorations fonctionnelles hépatiques et des analyses hématologiques périodiquement tout au long du traitement par Teva-Eltrombopag, et modifier le schéma posologique en fonction du nombre de plaquettes, comme il est indiqué dans le Tableau 1. Durant le traitement par Teva-Eltrombopag, on doit effectuer une numération 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 (≥ 50 x 10^9/L pendant 4 semaines au moins). Par la suite, on doit procéder à ces analyses sur une base mensuelle.

Teva-Eltrombopag peut être administré en sus des autres médicaments destinés au traitement de la TPI. Si l'on procède ainsi, il faut alors modifier le schéma posologique de l'autre anti-TPI, de manière appropriée sur le plan médical, afin d'éviter de provoquer une hausse excessive du nombre de plaquettes durant le traitement par Teva-Eltrombopag.

Interruption du traitement

Si le nombre de plaquettes n'est toujours pas assez élevé pour empêcher une hémorragie cliniquement importante après 4 semaines de traitement par Teva-Eltrombopag à la dose quotidienne maximale de 75 mg, mettre fin au traitement. Le traitement doit également être interrompu en cas de hausse excessive du nombre de plaquettes, comme celles qui sont

décrites dans le Tableau 1, ou d'anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La thrombocytopénie peut réapparaître après l'abandon du traitement.

Thrombocytopénie liée à l'hépatite C chronique

Adultes (> 18 ans)

Le traitement par Teva-Eltrombopag doit être amorcé à raison de 25 mg une fois par jour. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est infectés par le VHC, ni chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère.

La dose de Teva-Eltrombopag doit être ajustée par paliers de 25 mg toutes les deux semaines jusqu'à l'atteinte du nombre de plaquettes cible nécessaire pour amorcer 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 Teva-Eltrombopag doit être ajustée comme il convient pour éviter une réduction de la dose d'interféron pégylé. La numération plaquettaire doit être surveillée chaque semaine au cours du traitement antiviral, jusqu'à ce qu'elle se stabilise. Une numération formule sanguine, y compris une numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, doit être effectuée chaque mois par la suite.

La dose de Teva-Eltrombopag ne doit pas dépasser 100 mg une fois par jour.

Pour prendre connaissance des directives posologiques propres à l'interféron pégylé alfa et à la ribavirine, consulter la monographie de chacun de ces médicaments.

Tableau 2 – Ajustement posologique de Teva-Eltrombopag au cours d'un traitement antiviral chez les patients infectés par le VHC

Numération plaquettaire	Conduite à tenir
$< 50 \times 10^9$/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 Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois tous les deux jours, envisager d'augmenter la dose à 25 mg une fois par jour avant de l'augmenter par paliers de 25 mg.
$\geq 50 \times 10^9$/L à $\leq 150 \times 10^9$/L	Poursuivre l'administration de la plus faible dose nécessaire pour atteindre ces valeurs, afin d'éviter d'avoir à réduire la dose d'interféron pégylé.
$> 150 \times 10^9$/L à $\leq 200 \times 10^9$/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.

Numération plaquettaire	Conduite à tenir
	Chez les patients qui prennent Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois par jour, envisager d'administrer la dose de 25 mg une fois tous les deux jours.
> 200 x 10^9/L	Mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag. Augmenter la fréquence des numérations plaquettaires à 2 fois par semaine. Une fois le nombre de plaquettes redescendu sous 150 x 10^9/L, reprendre le traitement en réduisant la dose quotidienne. Chez les patients qui prennent Teva-Eltrombopag à raison de 25 mg une fois par jour, 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 Teva-Eltrombopag	Mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag.

Interruption du traitement

Si Teva-Eltrombopag est administré en association avec des antiviraux, se reporter à la monographie complète de chacun des médicaments utilisés en concomitance pour connaître les modalités complètes relative à l'administration. Se conformer aux directives posologiques et aux recommandations touchant l'ajustement de la dose en cas de toxicité, et tenir compte des autres renseignements pertinents relatifs à l'innocuité et 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 Teva-Eltrombopag 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 Teva-Eltrombopag.

On doit cesser le traitement par Teva-Eltrombopag à l'arrêt du traitement antiviral. L'administration de Teva-Eltrombopag doit également être interrompue en cas de hausse excessive du nombre de plaquettes, comme celles qui sont décrites dans le Tableau 2, ou d'anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Anémie aplasique grave (AAG)

Adultes (≥ 18 ans)

Le traitement par Teva-Eltrombopag doit être amorcé à raison de 50 mg une fois par jour. Chez les patients atteints d'AAG qui sont originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est infectés ou qui souffrent d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), la dose

initiale de Teva-Eltrombopag doit être réduite à 25 mg une fois par jour (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

La dose de Teva-Eltrombopag doit être ajustée par paliers de 50 mg toutes les deux semaines au besoin, jusqu'à l'atteinte de la numération plaquettaire cible (≥ 50 x 10^9/L). Chez les patients originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est qui souffrent d'insuffisance hépatique légère ou modérée, augmenter d'abord la dose quotidienne de 25 mg – afin d'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 Teva-Eltrombopag, et la posologie de Teva-Eltrombopag doit être modifiée en fonction de la numération plaquettaire (voir le Tableau 3).

Tableau 3 – Ajustement posologique de Teva-Eltrombopag chez les patients atteints d'AAG

Numération plaquettaire	Conduite à tenir
< 50 x 10^9/L après au moins 2 semaines de traitement par Teva-Eltrombopag	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 qui prennent 25 mg une fois par jour, porter la dose à 50 mg/jour avant de l'augmenter de 50 mg.
≥ 50 x 10^9/L à ≤ 200 x 10^9/L	Poursuivre l'administration de la plus faible dose de Teva-Eltrombopag nécessaire pour atteindre ces valeurs.
> 200 x 10^9/L à ≤ 300 x 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 originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est ou atteints d'hépatopathie). Attendre 2 semaines afin d'évaluer les effets de cette réduction et de tout ajustement posologique subséquent.
> 300 x 10^9/L	Interrompre l'administration de Teva-Eltrombopag pendant au moins une semaine. Une fois la numération plaquettaire redescendue sous 150 x 10^9/L, reprendre le traitement en réduisant la dose de 50 mg.
> 300 x 10^9/L après 2 semaines de traitement à la plus faible dose de Teva-Eltrombopag	Mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag.

Réduction graduelle de la dose en cas de réponse des trois lignées cellulaires (globules blancs, globules rouges et plaquettes) : Une fois que la numération plaquettaire se situe à > 50 x 10^9/L, que l'hémoglobinémie a atteint > 100 g/L en l'absence de transfusions de globules rouges et que la numération absolue des neutrophiles (NAN) s'est maintenue à > 1 x 10^9/L depuis plus de 8 semaines, la dose de Teva-Eltrombopag doit être réduite jusqu'à concurrence de 50 %. Si les numérations demeurent stables après 8 semaines de traitement à dose réduite, l'administration

de Teva-Eltrombopag doit être interrompue, et les numérations doivent être surveillées selon les indications cliniques. Le traitement par Teva-Eltrombopag peut reprendre à la dose précédente si la numération plaquettaire chute à < 30 x 10^9/L, si l'hémoglobinémie descend sous les 90 g/L ou encore si la NAN tombe à < 0,5 x 10^9/L.

Interruption du traitement

Si aucune réponse hématologique n'a été obtenue après 16 semaines de traitement par Teva-Eltrombopag, le traitement doit être interrompu. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de nouvelles anomalies cytogénétiques (voir **8.2 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Anémie aplasique grave**). Le traitement par Teva-Eltrombopag doit également être interrompu en cas de hausse excessive du nombre de plaquettes (comme celles décrites dans le Tableau 3) ou d'anomalies importantes révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTION, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**, **Hépatotoxicité**).

Ensemble des indications

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

Insuffisance hépatique : Teva-Eltrombopag est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**) et doit être administré avec prudence si l'insuffisance hépatique est légère ou modérée, car l'exposition à l'eltrombopag augmente de pair avec l'aggravation du dysfonctionnement hépatique (voir **10.3 Pharmacocinétique, Population et cas particuliers – Insuffisance hépatique**).

Une augmentation du risque de manifestations thromboemboliques touchant le système porte a été observée chez les patients atteints d'une hépatopathie chronique traités par l'eltrombopag à raison de 75 mg une fois par jour pendant 2 semaines en vue d'une intervention vulnérante. Par conséquent, Teva-Eltrombopag ne doit pas être employé chez les patients atteints de TPI ou d'AAG et d'insuffisance hépatique (classe A ou B de Child-Pugh), à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques connus de thrombose de la veine porte (voir **7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Si l'on juge nécessaire d'employer Teva-Eltrombopag chez un patient atteint de TPI ou d'AAG et d'insuffisance hépatique (classe A ou B de Child-Pugh), la dose de départ doit être de 25 mg une fois par jour. On s'efforcera alors de maintenir le nombre de plaquettes sous les 200 x 10^9/L. On ne dispose d'aucune donnée sur l'emploi de Teva-Eltrombopag chez les enfants/adolescents atteints d'insuffisance hépatique.

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

Chez les patients thrombopéniques présentant une infection chronique par le VHC, le traitement par Teva-Eltrombopag doit débuter à la dose habituelle de 25 mg une fois par jour (voir **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 Teva-Eltrombopag avec prudence et sous surveillance étroite, par exemple en effectuant des dosages de la créatinine sérique et/ou des analyses d'urine (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale**).

Comme il existe peu de données sur l'utilisation de l'eltrombopag chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), il n'est généralement pas recommandé d'employer ce médicament chez ces patients (voir **7 Fonction rénale** et **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale**).

Patients d'origine asiatique : Le traitement par Teva-Eltrombopag doit être amorcé à dose réduite, soit 25 mg une fois par jour, en cas d'AAG ainsi que chez les adultes et les enfants/adolescents (de 6 à < 18 ans) atteints de TPI qui sont originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est asiatique (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers – Origine ethnique**).

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est asiatique atteints d'une infection chronique par le VHC. Le traitement par Teva-Eltrombopag doit être amorcé à la dose recommandée, soit 25 mg une fois par jour (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers**).

On doit continuer à surveiller la numération plaquettaire, et les critères standard concernant l'ajustement posologique subséquent doivent être suivis.

Personnes âgées : Les données concernant l'emploi d'eltrombopag chez les personnes de 65 ans ou plus sont limitées, et chez les plus de 85 ans, l'expérience clinique de l'utilisation du médicament est inexistante. Néanmoins, au cours des études cliniques sur l'eltrombopag, aucune différence significative n'a été notée dans l'ensemble entre les patients d'au moins 65 ans et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'innocuité du médicament. D'autres comptes rendus cliniques ne signalent aucune différence entre la réponse clinique observée chez les patients âgés et celle observée chez les plus jeunes, mais on ne peut cependant écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du traitement (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers**).

Interactions avec les aliments : Teva-Eltrombopag doit être pris au moins **deux heures avant ou quatre 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. aluminium, calcium, fer, magnésium, sélénium et zinc).

Teva-Eltrombopag peut être pris avec des aliments à faible teneur en calcium (< 50 mg), mais il est préférable qu'il le soit avec des aliments qui n'en contiennent pas du tout (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).

4.4 Administration

Les comprimés doivent être avalés entiers, avec de l'eau. Il NE FAUT PAS les écraser puis les mélanger à des aliments ou à un liquide.

4.5 Dose oubliée

On doit informer le patient qu'en cas d'oubli, la dose de Teva-Eltrombopag omise doit être prise dès que l'oubli est constaté, et qu'il lui faudra ensuite prendre la prochaine selon l'intervalle habituel. Une dose oubliée ne doit pas être compensée par la prise de deux doses en même temps.

5 SURDOSAGE

En cas de surdosage, le nombre de plaquettes peut grimper exagérément, ce qui peut entraîner des complications thrombotiques ou thromboemboliques. Il faut alors envisager d'administrer le plus tôt possible, par voie orale, une préparation contenant un cation métallique – calcium, aluminium ou magnésium par exemple — afin de chélater l'eltrombopag et d'en freiner ainsi l'absorption, puis surveiller de près la numération plaquettaire. Par la suite, la reprise du traitement par Teva-Eltrombopag devra être faite conformément aux recommandations relatives à la posologie et à l'administration (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Comme l'eltrombopag est peu excrété par voie rénale et qu'il se lie fortement aux protéines plasmatiques, on ne s'attend pas à ce que l'hémodialyse soit une méthode efficace pour en accélérer l'élimination.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Un cas de surdosage dans lequel le patient avait ingéré une dose d'eltrombopag de 5000 mg a été signalé au cours des études cliniques. Les effets indésirables rapportés comprenaient 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 2e et le 18e jours ayant suivi ce surdosage se chiffraient à 1,6 fois la LSN dans le cas de l'AST, à 3,9 fois la LSN dans le cas de l'ALT et à 2,4 fois la LSN pour ce qui est de la bilirubine totale. La

numération plaquettaire du patient a culminé à 929 x 10^9/L le 13e jour suivant l'ingestion. Après 2 mois de suivi, tous ces effets s'étaient résorbés sans laisser de séquelles.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Chaque comprimé contient 25 mg ou 50 mg d'eltrombopag sous forme d'eltrombopag olamine.	Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol, mannitol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés Teva-Eltrombopag de 50 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

Teva-Eltrombopag (eltrombopag) se présente sous forme de comprimés pelliculés biconvexes ronds et sont offerts en plaquettes alvéolées de 14 ou de 28 unités.
Les comprimés Teva-Eltrombopag de 25 mg se présentent sous forme de comprimés pelliculés blancs, rainurés d'un côté et portant la marque « 25 » gravée de l'autre.
Les comprimés Teva-Eltrombopag de 50 mg se présentent sous forme de comprimés pelliculés brun pâle, rainurés d'un côté et portant la marque « 50 » gravée de l'autre.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section **3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**.

Généralités

Chez les enfants, les adultes et les personnes âgées, on doit en être arrivé à un diagnostic de TPI après avoir écarté les autres affections cliniques se manifestant par de la thrombocytopénie. L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag n'ont pas été établies chez les patients souffrant d'autres affections thrombopéniques, comme la thrombocytopénie induite par la chimiothérapie ou le syndrome myélodysplasique (SMD). En théorie, les agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine — dont l'eltrombopag — risquent de favoriser l'évolution d'affections malignes hématopoïétiques préexistantes, comme le SMD (voir Hématologie, Cancers hématologiques ci-dessous). On doit songer à effectuer une ponction et une biopsie de la moelle osseuse au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et chez ceux qui présentent des symptômes généraux ou des signes anormaux, comme une augmentation du nombre de blastes du sang périphérique.

Il convient de prendre connaissance des mises en garde et des précautions pertinentes dans la monographie de l'interféron pégylé 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 l'eltrombopag administré en association avec des antiviraux à action directe utilisés dans le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C n'ont pas été établies (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

Carcinogenèse et mutagenèse

Anomalies cytogénétiques : On sait qu'il se produit des anomalies cytogénétiques chez les patients atteints d'AAG, mais on ignore si l'eltrombopag augmente le risque de telles anomalies chez cette population. Au cours de l'étude clinique de phase II sur l'emploi d'eltrombopag dans le traitement de l'AAG, de nouvelles anomalies cytogénétiques ont été observées chez 19 % des patients (8 patients sur 43, dont 5 présentaient une altération du chromosome 7). L'intervalle médian écoulé entre le début de l'étude et l'apparition d'une anomalie cytogénétique a été de 2,9 mois.

Chez les patients atteints d'AAG qui ne présentent pas de réponse satisfaisante aux immunosuppresseurs, on recommande d'effectuer une aspiration de moelle osseuse en vue de détecter toute anomalie cytogénétique avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, puis de reprendre cet examen 3 et 6 mois plus tard. Si l'on observe de nouvelles anomalies cytogénétiques, on doit alors songer à interrompre l'administration de Teva-Eltrombopag.

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

Une hausse du risque de décès et d'évolution du SMD vers la leucémie myéloïde aiguë (LMA) a été observée lors d'une étude multicentrique à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo 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 thrombocytopénie, et qui recevaient de l'azacitidine en association avec de l'eltrombopag ou un placebo. L'étude a été interrompue en raison de l'absence d'efficacité et pour des questions d'innocuité, dont l'évolution accélérée vers la LMA. Les patients ont reçu soit l'eltrombopag soit un placebo, à une dose initiale de 200 mg une fois par jour jusqu'à concurrence de 300 mg une fois par jour, en association avec de l'azacitidine pendant au moins six cycles. Le taux de mortalité (survie globale) a été de 32 % (57/179) dans le groupe sous eltrombopag et de 29 % (51/177) dans le groupe sous placebo (RRI [$IC_{95\,\%}$] = 1,42 [0,97 – 2,08], indiquant une hausse du risque relatif de décès de 42 % dans le groupe sous eltrombopag). La

fréquence d'évolution vers la LMA a été de 12 % (21/179) sous eltrombopag et de 6 % (10/177) sous placebo (RRI [$IC_{95\ \%}$] = 2,66 [1,312 – 5,41], indiquant une hausse du risque relatif d'évolution vers la LMA de 166 % dans le groupe sous eltrombopag).

Lors des études cliniques sur l'emploi de l'eltrombopag dans l'AAG, 5 % (4/73) des patients ont reçu un diagnostic de SMD. L'intervalle médian écoulé entre le début du traitement et le diagnostic a été de 3 mois.

Avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, on doit examiner les frottis de sang périphérique de près, afin d'établir le taux initial d'anomalies morphologiques des cellules. Une fois qu'une dose stable de Teva-Eltrombopag a été établie, on doit examiner les frottis de sang périphérique et effectuer une numération formule sanguine tous les mois, afin de déceler toute aggravation des anomalies morphologiques initiales, 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 doit mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag et songer à pratiquer une biopsie de la moelle osseuse à des fins d'analyses.

On doit également envisager une interruption du traitement par Teva-Eltrombopag en cas de cancer hématologique.

Hématologie

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

Une augmentation du risque d'événements thromboemboliques, tels que la thrombose de la veine porte, a été observée chez des patients atteints d'une hépatopathie chronique ayant reçu de l'eltrombopag à raison de 75 mg une fois par jour pendant deux semaines en vue d'une intervention vulnérante. Par conséquent, Teva-Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de TPI ou d'AAG et d'insuffisance hépatique (classe A ou B de Child-Pugh), à moins que les bienfaits escomptés ne l'emportent sur les risques connus de thrombose de la veine porte, effet indésirable parfois mortel (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Au cours des études cliniques menées chez des adultes atteints de TPI traités par eltrombopag (n = 763), 53 événements thromboemboliques ont été observés au total chez 42 patients (chacun pouvant avoir présenté plus d'une manifestation). Il s'agissait entre autres des manifestations suivantes : 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 contrôlées de phase III menées chez des patients thrombocytopéniques infectés par le VHC qui recevaient un traitement à base d'interféron (n = 1439), 38 patients sur 955 (4 %) du groupe eltrombopag et 6 patients sur 484 (1 %) du groupe placebo ont subi des événements 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. L'événement thromboembolique le plus fréquent dans les deux groupes de traitement a été la thrombose de la veine porte (2 % chez les patients sous eltrombopag contre < 1 % chez les patients sous placebo). Aucun lien temporel particulier entre le début du traitement et les événements thromboemboliques n'a été observé. Le risque d'événements thromboemboliques était plus élevé chez les patients qui présentaient une albuminémie basse (≤ 35 g/L), avaient un score MELD ≥ 10 ou dépassaient les 60 ans. Teva-Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après mûre comparaison des bienfaits escomptés et des risques du traitement. Il convient en outre de surveiller étroitement les signes et symptômes d'événements thromboemboliques.

Pendant les études cliniques, de même qu'après la commercialisation du produit, des cas de microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë associés à l'administration d'eltrombopag ont été signalés chez patients atteints de TPI. Un rétablissement partiel de la fonction rénale a eu lieu avec l'arrêt du traitement, 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 Teva-Eltrombopag 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 Teva-Eltrombopag ou de cesser d'administrer ce médicament si la numération plaquettaire excède les valeurs cibles (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Les risques et les bienfaits escomptés du traitement doivent être soigneusement mis en balance chez les patients exposés aux événements thromboemboliques, peu importe leur cause.

Récurrence de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement par Teva-Eltrombopag : Il est probable qu'il y ait récurrence de la thrombocytopénie chez les patients atteints de TPI après l'arrêt du traitement par Teva-Eltrombopag. En effet, chez la majorité des patients, la numération plaquettaire est retournée à sa valeur initiale dans les 2 semaines qui ont suivi

l'interruption du traitement (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**), ce qui augmente le risque d'hémorragie et, dans certains cas, pourrait en provoquer. Ce risque augmente si l'on met fin au traitement par Teva-Eltrombopag alors que le patient reçoit des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires. On recommande donc, si l'emploi de Teva-Eltrombopag est interrompu, de reprendre le traitement anti-TPI conformément aux lignes directrices en vigueur. Parmi les mesures médicales à envisager, mentionnons l'arrêt du traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire, la neutralisation de l'effet anticoagulant ou la transfusion de plaquettes. Après avoir mis fin au traitement par Teva-Eltrombopag, il faut surveiller la 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 (R-TPO), dont l'eltrombopag, peuvent augmenter 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 les résultats d'une série de biopsies réalisées au départ et après 1, puis 2 ans de traitement par l'eltrombopag chez 162 adultes atteints de TPI ayant déjà été traités. 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 **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques, Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse**). Parmi les 4 patients ayant subi une biopsie post-thérapeutique visant à évaluer la réversibilité de la fibrose, 3 patients avaient une biopsie révélant une baisse du grade de la myélofibrose après l'arrêt du traitement. La pertinence clinique de ces observations n'a pas été établie. Aucun des patients n'a présenté de symptômes cliniques caractéristiques d'un dysfonctionnement médullaire, ni d'anomalies inquiétantes des résultats de la numération formule sanguine ou des frottis de sang périphérique.

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

Avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, on doit examiner les frottis de sang périphérique de près, afin d'établir le taux initial d'anomalies morphologiques des cellules. Une fois qu'une dose stable de Teva-Eltrombopag a été établie, on doit examiner les frottis de sang périphérique et effectuer une numération formule sanguine tous les mois, afin de déceler toute aggravation des anomalies morphologiques initiales, 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 doit mettre fin au traitement par Teva-Eltrombopag et songer à pratiquer une biopsie de la moelle osseuse à des fins d'analyses, dont une épreuve par coloration pour détecter une fibrose.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatotoxicité : L'administration d'eltrombopag peut perturber la fonction hépatique et causer une hépatotoxicité grave et, potentiellement, une atteinte hépatique mortelle.

Des cas de lésions hépatiques médicamenteuses graves ont été signalés durant les études cliniques et la période de pharmacovigilance. Au cours des études cliniques, la hausse des paramètres biochimiques hépatiques s'est généralement produite dans les trois mois ayant suivi le début du traitement par l'eltrombopag ; dans tous les cas, ces événements se sont résolus à l'arrêt du traitement.

Une hausse des concentrations sériques d'alanine aminotransférase (ALT), d'aspartate aminotransférase (AST) et de bilirubine indirecte (non conjuguée) a été observée au cours des études cliniques contrôlées menées chez des adultes et des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique traités par l'eltrombopag (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). Dans la majorité des cas, cette augmentation était légère (grade 1 ou 2) et réversible, et ne s'accompagnait d'aucun symptôme clinique important pouvant laisser 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 TPI 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 l'eltrombopag. Lors de deux études contrôlées par placebo menées chez des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique, des concentrations d'ALT ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 5 (4,7 %) patients du groupe sous eltrombopag et chez zéro (0 %) patient du groupe placebo. Chez 2 des 5 patients sous eltrombopag (1 patient de race blanche et 1 patient du Sud-Est asiatique), les taux d'ALT étaient ≥ 5 x LSN. La plupart des résultats anormaux des épreuves hépatobiliaires et des effets indésirables hépatobiliaires sont survenus chez les patients de 6 à 11 ans. Parmi les 171 patients qui ont reçu au moins une dose d'eltrombopag à un moment quelconque dans l'une ou l'autre de ces études (durée médiane du traitement : 171 jours), 7 autres patients ont présenté des taux d'ALT ≥ 3 x LSN ; chez 5 de ces derniers (1 patient de race blanche et 4 Asiatiques), les taux d'ALT étaient ≥ 5 x LSN.

Au cours des études cliniques menées chez des patients atteints d'hépatite C chronique, 11 patients traités par l'eltrombopag (1 %) ont eu une lésion hépatique induite par le médicament. Lors de deux études contrôlées menées chez des patients thrombopéniques infectés par le VHC, des concentrations d'ALT ou d'AST ≥ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez respectivement 34 % et 38 % des patients sous eltrombopag et sous placebo. L'administration d'eltrombopag en concomitance avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine est associée à une hyperbilirubinémie indirecte. Globalement, des taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LSN ont été signalés chez 76 % des patients sous eltrombopag et chez 50 % des patients sous placebo.

Dans l'étude monobras sur le traitement monothérapeutique de l'AAG réfractaire, des effets indésirables dus à l'élévation des transaminases ont été signalés chez 26 % (11/43) des patients. Une élévation concomitante des concentrations d'ALT ou d'AST à > 3 x LSN et du taux de bilirubine totale à > 1,5 x LSN a été observée chez 5 % des patients. Des élévations de l'ALT ou de l'AST à > 3 fois et à > 5 x LSN ont été signalées chez 21 % et 9 % des patients, respectivement. Une hausse du taux de bilirubine totale à > 1,5 x LSN a été observée chez 14 % des patients.

Les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine sériques doivent être mesurés avant le début du traitement par Teva-Eltrombopag, puis toutes les 2 semaines durant la phase d'ajustement posologique, et enfin une 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 des épreuves fonctionnelles hépatiques, on doit répéter ces épreuves dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies sont confirmées, 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. L'administration de Teva-Eltrombopag doit être interrompue si les concentrations d'ALT augmentent jusqu'à ≥ 3 x LSN chez les patients dont la fonction hépatique est normale ou jusqu'à ≥ 3 fois les concentrations initiales (ou > 5 x LSN, selon la valeur la plus basse) chez les patients qui présentaient une hausse des transaminases avant le traitement, et si elles :

- augmentent progressivement, ou
- persistent pendant ≥ 4 semaines, ou
- sont accompagnées d'une hausse des taux de bilirubine directe, ou
- s'accompagnent de symptômes cliniques de lésion hépatique ou de signes de décompensation hépatique.

Insuffisance hépatique : Quelle qu'en soit la gravité, Teva-Eltrombopag doit être administré avec prudence chez les patients souffrant d'hépatopathie, car l'exposition à l'eltrombopag augmente de pair avec l'aggravation du dysfonctionnement hépatique (voir **10.3 Pharmacocinétique, Population et cas particuliers – Insuffisance hépatique**). Teva-Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de TPI ou d'AAG et d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh), sauf si les bienfaits escomptés du traitement l'emportent sur les risques connus de thrombose de la veine porte, qui peut être mortelle. La dose initiale de Teva-Eltrombopag doit être plus faible chez ces patients (voir **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique – Insuffisance hépatique**). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients infectés par le VHC atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée.

Teva-Eltrombopag est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). En raison du peu de données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh), il n'a pas été possible d'établir le rapport entre les bienfaits et les risques du traitement chez cette population.

Décompensation hépatique – Administration concomitante d'interféron : Les patients atteints d'hépatite C chronique et de cirrhose peuvent être exposés au risque de décompensation hépatique, voire de décès, au cours du traitement par l'interféron pégylé et la ribavirine. Les patients qui présentaient une faible albuminémie (< 35 g/L) ou un score MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) initial ≥ 10 étaient plus exposés au risque d'effets indésirables mortels que ceux qui ne présentaient pas d'hépatopathie avancée, et trois fois plus exposés au risque de décompensation hépatique.

Les effets indésirables liés à la décompensation hépatique (ascite, encéphalopathie hépatique, hémorragie variqueuse et péritonite bactérienne spontanée) survenus dans les deux études cliniques contrôlées menées chez des patients atteints d'une infection chronique par le VHC et de thrombocytopénie ont été plus fréquents dans le groupe sous eltrombopag (11 %) que dans le groupe sous placebo (6 %).

Teva-Eltrombopag ne doit être administré à ces patients qu'après mûre comparaison des bienfaits escomptés et des risques du traitement. Il convient en outre de surveiller de près les signes et symptômes de décompensation hépatique chez les patients qui présentent ces caractéristiques.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Numération formule sanguine : Une numération formule sanguine, comprenant la numération plaquettaire et des frottis de sang périphérique, doit être effectuée avant le début du traitement par Teva-Eltrombopag, pendant le traitement et après la fin de ce dernier. Avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, on examinera les résultats de la formule leucocytaire du sang périphérique afin de déterminer l'ampleur des anomalies leucocytaires et érythrocytaires. On effectuera également une numération formule sanguine, comprenant la 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 Teva-Eltrombopag aura été établie. Il pourrait être nécessaire, selon le nombre de plaquettes, de modifier la dose de Teva-Eltrombopag (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Il faut examiner les frottis de sang périphérique et effectuer une numération formule sanguine tous les mois, afin de déceler toute apparition ou aggravation d'anomalies morphologiques ou de cytopénie(s). Le cas échéant, interrompre le traitement par Teva-Eltrombopag et envisager une biopsie de la moelle osseuse, dont une épreuve par coloration pour détecter une fibrose. Après l'arrêt du traitement par Teva-Eltrombopag, effectuer une numération formule sanguine, y compris une numération plaquettaire, toutes les semaines pendant 4 semaines.

Exploration fonctionnelle hépatique : Mesurer les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine sériques avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, puis répéter les mesures toutes les 2 semaines durant la phase d'ajustement posologique et enfin une fois par mois lorsque la dose stable est établie. Si la bilirubinémie est élevée, effectuer un fractionnement. En cas de résultats anormaux des épreuves fonctionnelles hépatiques, répéter ces épreuves dans les 3 à 5 jours. Si les anomalies sont confirmées, répéter 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. Si les anomalies révélées par les épreuves fonctionnelles hépatiques sont importantes, mettre fin à l'administration de Teva-Eltrombopag (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Examen de la moelle osseuse : Chez les patients atteints de TPI, songer à effectuer une ponction et une biopsie de la moelle osseuse au cours de la maladie et du traitement, en

particulier chez les patients de plus de 60 ans et chez ceux qui présentent des symptômes généraux ou des signes anormaux, comme une hausse de la numération des blastes du sang périphérique. Chez les patients atteints d'AAG qui ne présentent pas de réponse satisfaisante aux immunosuppresseurs, on recommande d'effectuer une aspiration de moelle osseuse en vue de détecter toute anomalie cytogénétique avant d'amorcer le traitement par Teva-Eltrombopag, puis de reprendre cet examen 3 et 6 mois plus tard. Si l'on observe de nouvelles anomalies cytogénétiques, on doit alors songer à interrompre l'administration de Teva-Eltrombopag.

Reportez-vous aux monographies de l'interféron pégylé et de la ribavirine pour prendre connaissance des directives concernant la réduction de la dose ou l'interruption du traitement ainsi que les exigences en matière de test de grossesse.

Ophtalmologie

Cataractes : Une progression de cataracte(s) préexistante(s) ou la formation d'une cataracte en cours de traitement a été signalée chez 8 % des patients sous eltrombopag et chez 5 % des patients sous placebo dans les deux études cliniques contrôlées de phase III menées chez des adultes atteints de thrombocytopénie et infectés par le VHC (n = 1439) qui recevaient de l'interféron. Au cours d'une étude de prolongation non contrôlée menée chez des adultes atteints de TPI chronique, on a observé la formation de cataractes chez 9 % des patients ; celles-ci ont été considérées comme étant un effet indésirable grave dans 5 % des cas. Des cataractes ont également été observées lors des études de toxicologie menées chez des rongeurs ayant reçu de l'eltrombopag (voir **16 Toxicité de doses répétées**).

Une formation de cataractes a été observée chez deux patients ayant reçu au moins une dose d'eltrombopag à un moment quelconque au cours de deux études contrôlées par placebo menées chez des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique. D'autre part, des opacités oculaires ont été observées lors d'études menées chez des ratons non sevrés ayant reçu des doses non tolérées et chez des souriceaux ayant reçu des doses tolérées (voir **16 Toxicité chez les rejetons**).

Les patients doivent passer un examen ophtalmologique avant le début du traitement par Teva-Eltrombopag et faire ensuite l'objet d'une surveillance régulière destinée à déceler tout signe ou symptôme de cataractes durant le traitement.

Fonction rénale

Insuffisance rénale : L'exposition à l'eltrombopag peut être plus faible chez les patients atteints d'insuffisance rénale (voir **10.3 Pharmacocinétique, Populations et cas particuliers – Insuffisance rénale**).

Teva-Eltrombopag doit être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, et ceux-ci doivent être surveillés étroitement, par exemple par dosage de la créatinine sérique et/ou analyses d'urine (voir **4.2 Dose recommandée et ajustement posologique –**

Insuffisance rénale).

Il existe peu de données sur l'utilisation de l'eltrombopag chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), aussi cet agent n'est-il généralement pas recommandé chez ces patients.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Fertilité
Chez le rat, l'administration d'eltrombopag en doses respectivement 2 et 3 fois supérieures à l'exposition clinique observée (d'après l'ASC) chez l'être humain n'a altéré la fertilité ni des femelles, ni des mâles (voir **16 Toxicologie relative à la reproduction et au développement**).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'eltrombopag n'a fait l'objet d'aucune étude chez la femme enceinte. Teva-Eltrombopag ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits attendus 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 de côtes cervicales (anomalie fœtale) de même qu'une diminution du poids des fœtus aux doses maternotoxiques (voir **16 Toxicologie relative à la reproduction et au développement**).

Chez les patients atteints d'une infection chronique par le virus de l'hépatite C, Teva-Eltrombopag doit être administré en association avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine. Des effets tératogènes et/ou embryocides ont été observés chez toutes les espèces animales exposées à la ribavirine, tandis que les interférons, pour leur part, ont plutôt eu des effets abortifs chez l'animal. Pour obtenir plus de détails à ce sujet, consultez les renseignements thérapeutiques relatifs à l'interféron pégylé et à la ribavirine.

7.1.2 Allaitement

On ignore 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 **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**) ; par conséquent, on ne peut exclure l'existence d'un risque pour les enfants allaités. L'utilisation de Teva-Eltrombopag durant l'allaitement n'est pas recommandé, sauf si les avantages potentiels pour la mère justifient les risques pour le nourrisson.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'eltrombopag n'ont pas été établies chez les patients atteints de TPI qui ont moins d'un an. Les données sur l'emploi du médicament chez les patients atteints de TPI chronique âgés de 1 à 2 ans sont quant à elles très limitées. Des cataractes ont été observées lors d'études cliniques menées chez des enfants/adolescents atteints de TPI et chez des bébés rongeurs ; chez ces derniers, leur formation était en lien avec l'âge, la plus forte fréquence ayant été observée chez les animaux les plus jeunes. On ne possède pas assez de données cliniques pour déterminer si les enfants/adolescents sont exposés à un risque accru de cataractes induites par l'eltrombopag. Quoi qu'il en soit, on doit veiller à ce que tous les patients, quel que soit leur âge, subissent un examen ophtalmologique avant le traitement par Teva-Eltrombopag et fassent ensuite l'objet d'une surveillance régulière visant à déceler tout signe ou symptôme de cataractes.

L'innocuité et l'efficacité de Teva-Eltrombopag n'ont pas été établies chez les enfants atteints d'AAG ou d'une infection chronique par le VHC.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques sur l'eltrombopag ne comprenaient pas suffisamment de patients de 65 ans ou plus pour que l'on puisse déterminer si ces derniers répondent au médicament différemment des patients plus jeunes. En général, la prudence est de mise lors de l'administration de Teva-Eltrombopag et de la surveillance du traitement chez les patients âgés, car l'altération des fonctions 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 les études cliniques sur la TPI menées chez l'adulte a été l'hémorragie, et la plupart des réactions hémorragiques se sont produites après que le traitement par l'eltrombopag eut pris fin. Les autres effets indésirables graves comprenaient entre autres un résultat anormal des épreuves fonctionnelles hépatiques et des complications thromboemboliques.

L'analyse des données recueillies chez tous les adultes atteints de TPI chronique traités par eltrombopag au cours de 5 études cliniques, dont 3 étaient contrôlées et 2 ne l'étaient pas, indique que la durée médiane d'exposition à l'eltrombopag a été de 379 jours, ce qui, dans cette population, représente 584 années-patients d'exposition. D'après l'analyse finale des données recueillies chez des adultes atteints de TPI chronique traités par eltrombopag au cours d'une étude de prolongation non contrôlée, la dose quotidienne médiane était de 51 mg et la durée médiane d'exposition au médicament, de 865 jours. L'innocuité de l'eltrombopag chez des enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique traitée antérieurement a été montrée dans une population regroupant 157 patients dont 107 ont reçu de l'eltrombopag et 50, un placebo. L'exposition médiane à l'eltrombopag s'est chiffrée à 91 jours durant la période de randomisation. Les effets indésirables les plus fréquents observés avec l'eltrombopag (effets

de fréquence ≥ 10 % observés plus souvent qu'avec le placebo) ont été l'infection des voies respiratoires supérieures et la rhinopharyngite. Le taux d'abandon du traitement à l'étude en raison d'effets indésirables s'est établi à 1,9 % dans le groupe sous eltrombopag et à 2,0 % dans le groupe sous placebo.

Dans les études cliniques sur le VHC, l'innocuité de l'eltrombopag administré en association avec de l'interféron et de la ribavirine est étayée par une base de données cliniques portant sur 1576 adultes traités par l'eltrombopag ayant participé à deux études pivots de phase III contrôlées par placebo et à une étude justificative 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. On recommande de prendre connaissance de renseignements pertinents sur l'innocuité de ces produits en consultant les monographies respectives de l'interféron pégylé et de la ribavirine.

Dans l'étude pivot de phase II sur l'AAG (n = 43), les effets indésirables signalés le plus fréquemment ont été les nausées, la fatigue, la toux, la diarrhée et les céphalées. Les effets indésirables graves les plus fréquents ont été la neutropénie fébrile, la sepsie et l'infection virale.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique chez l'adulte

L'innocuité de l'eltrombopag a été montrée dans deux études à répartition aléatoire contrôlées par placebo menées à double insu chez 211 adultes atteints de TPI chronique traitée antérieurement (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). La plupart des effets indésirables associés à l'eltrombopag étaient d'intensité légère ou modérée, sont apparus tôt pendant le traitement et ont rarement limité ce dernier. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les nausées, les vomissements, la diarrhée et les céphalées. Les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez ≥ 1 % des patients adultes et dont la fréquence était plus élevée dans le groupe traité que dans le groupe placebo lors de l'étude à double insu de phase III de 6 semaines contrôlée par placebo (TRA100773B) et de l'étude de 6 mois RAISE (TRA102537) sont présentés dans le Tableau 5 et le Tableau 6 respectivement.

L'innocuité de l'eltrombopag, dans le cadre d'un traitement à long terme, a été évaluée dans une étude de prolongation ouverte, EXTEND (TRA105325), ne comportant qu'un seul bras et menée chez 302 adultes atteints de TPI chronique déjà traitée qui avaient déjà été enrôlés dans

une étude sur l'eltrombopag. Dans l'ensemble, les données recueillies au cours de cette étude reflètent le profil d'innocuité connu de l'eltrombopag. Les effets indésirables liés au médicament qui sont survenus chez ≥ 3 % des patients sont présentés dans le Tableau 7.

Tableau 5 – Effets indésirables liés au médicament survenus au cours d'une période de 6 semaines chez au moins 1 % des adultes atteints de TPI (Étude TRA10073B)

Appareil ou système / Événement indésirable	Groupe de traitement, n (%)	
	Eltrombopag N = 76	Placebo N = 38
Troubles cardiaques		
Tachycardie sinusale	1 (1)	0
Appareil digestif		
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		
Anomalie de la fonction hépatique	1 (1)	0
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Fatigue	2 (3)	0
Malaise	1 (1)	0
Examens		
Hausse des protéines totales	3 (4)	1 (3)
Hausse de l'ALT	2 (3)	0
Hausse de l'AST	2 (3)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Hypokaliémie	1 (1)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Myalgie	3 (4)	0
Arthralgie	1 (1)	0
Douleur osseuse	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 au cours d'une période de 6 mois chez au moins 1 % des adultes atteints de TPI (RAISE)

Appareil ou système / Événement indésirable	Groupe de traitement, n (%)

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 61
Troubles oculaires		
Sécheresse oculaire	2 (1)	0
Appareil digestif		
Nausées	6 (4)	0
Constipation	3 (2)	1 (2)
Diarrhée	4 (3)	0
Sécheresse buccale	3 (2)	0
Vomissements	2 (1)	0
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		
Sensation de chaleur	2 (1)	0
Troubles hépatobiliaires		
Anomalie de la fonction hépatique	2 (1)	0
Examens		
Hausse de l'ALT	6 (4)	2 (3)
Hausse de l'hémoglobine	2 (1)	0
Hausse des transaminases	2 (1)	0
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
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
Éruptions cutanées	2 (1)	0

EXTEND (TRA105325)

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

Terme privilégié	Eltrombopag N = 302
Tout ÉI ; n (%)	**133 (44)**
Céphalée	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 bilirubine sanguine	12 (4)
Nausée	11 (4)
Hyperbilirubinémie	9 (3)

Terme privilégié	Eltrombopag N = 302
Diarrhée	8 (3)

L'innocuité de l'eltrombopag a également été évaluée chez tous les patients traités au cours de 7 études cliniques sur la TPI menées chez des adultes (N = 763 patients sous eltrombopag et 179 patients sous placebo). Des événements thromboemboliques ont été signalés chez 6 % des patients sous eltrombopag mais chez aucun (0 %) des témoins placebos. Des cas de microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë ont été signalés chez 1,2 % des patients sous eltrombopag mais chez aucun (0 %) des témoins placebos. Des cas de bouche sèche ont été signalés chez 1 % des patients traités par l'eltrombopag mais chez aucun (0 %) des témoins placebos. Des cas de douleurs dorsales ont été signalés chez 10,5 % des patients traités par l'eltrombopag, tandis que chez les témoins placebo, la fréquence ne s'est élevée qu'à 1,7 %.

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 par eltrombopag) et ENABLE 2 (N = 805) avaient pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag chez des patients thrombocytopéniques infectés par le VHC qui étaient par ailleurs des candidats à un traitement antiviral (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

Dans les études sur le VHC, la population pour 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 (eltrombopag : N = 449, placebo : N = 232) et ENABLE 2 (eltrombopag : N = 506, placebo : N = 252).

Le Tableau 8 présente les effets indésirables les plus fréquents, soit ceux qui sont survenus le plus souvent chez 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 (effets survenus chez ≥ 3 % des patients sous eltrombopag, comparativement au placebo).

Tableau 8 – Effets indésirables (de grade 2 à 4) de fréquence ≥ 3 %, observés dans 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 / Événement indésirable	Eltrombopag N = 955	Placebo N = 484
TOUT ÉVÉNEMENT	769 (81 %)	392 (81%)
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique		
Anémie	236 (25 %)	112 (23%)
Lymphopénie	26 (3 %)	10 (2%)
Troubles généraux et problèmes au point d'administration		

Appareil ou système / Événement indésirable	Eltrombopag N = 955	Placebo N = 484
Fatigue	104 (11 %)	45 (9%)
Pyrexie	71 (7 %)	33 (7%)
Asthénie	54 (6 %)	16 (3%)
Affection 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%)
Examens		
Hausse de la bilirubine sanguine	58 (6 %)	11 (2%)
Diminution de la numération leucocytaire	44 (5 %)	21 (4%)
Perte pondérale	43 (5 %)	14 (3%)
Diminution de l'hémoglobine	41 (4 %)	16 (3%)
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	34 (4 %)	12 (2%)
Bronchite	19 (2 %)	6 (1%)
Pneumonie	15 (2 %)	8 (2%)
Troubles psychiatriques		
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%)
Éruptions cutanées	26 (3 %)	9 (2%)
Troubles hépatobiliaires		
Hyperbilirubinémie	68 (7 %)	14 (3%)
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	27 (3 %)	14 (3%)
Myalgie	26 (3 %)	5 (1%)
Douleur osseuse	21 (2 %)	4 (<1%)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Toux	30 (3 %)	7 (1%)
Dyspnée	21 (2 %)	7 (1%)

Appareil ou système / Événement indésirable	Eltrombopag N = 955	Placebo N = 484
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	30 (3 %)	15 (3%)
Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris les kystes et les polypes)		
Néoplasme hépatique, malin	34 (4 %)	13 (3%)

Une progression de cataracte(s) préexistante(s) ou la formation d'une cataracte en cours de traitement a été signalée chez 8 % des patients sous eltrombopag et chez 5 % des patients sous placebo au cours de la phase à double insu des études ENABLE 1 et ENABLE 2.

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

L'innocuité de l'eltrombopag a également été évaluée chez tous les patients traités par l'eltrombopag dans les deux études contrôlées, y compris les patients qui avaient initialement reçu l'eltrombopag dans la phase précédant la phase de traitement antiviral et qui sont ensuite passés au placebo (N = 1520 patients traités par l'eltrombopag). Des événements thromboemboliques (y compris une thrombose de la veine porte) ont été signalés chez 3 % des patients sous eltrombopag et chez 1 % des patients sous placebo. Une insuffisance hépatique a été signalée chez 1 % des patients sous eltrombopag et chez < 1 % des patients sous placebo.

Anémie aplasique grave

Dans l'étude monobras de phase II, 43 patients atteints d'anémie aplasique grave ont reçu de l'eltrombopag, dont 11 (26 %) pendant > 6 mois et 7 (16 %) pendant > 1 an (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les nausées, la fatigue, la toux, la diarrhée et les céphalées.

Tableau 9 – Effets indésirables de fréquence > 5 %, signalés dans l'étude monobras de phase II ELT112523 menée chez des adultes atteints d'anémie aplasique grave

Effet indésirable	Eltrombopag (n = 43) (%)
Troubles gastro-intestinaux	
Nausées	33
Diarrhées	21
Douleur abdominale	12
Gêne abdominale	9
Hémorragie gingivale	9
Ulcères de la muqueuse buccale	9

Effet indésirable	Eltrombopag (n = 43) (%)
Douleur orale	7
Vomissements	7
Troubles généraux et problèmes 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
Dyspnée d'effort	9
Épistaxis	9
Troubles hépatobiliaires	
Hyperbilirubinémie*	7
Troubles du système nerveux	
Céphalées	21
Étourdissements	14
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	
Douleur dans les extrémités	19
Arthralgie	12
Spasmes musculaires	12
Douleur dorsale	9
Examens	
Hausse des transaminases	12
Résultats anormaux de l'exploration fonctionnelle hépatique	9
Hausse de l'alanine aminotransférase	7
Hausse de l'aspartate aminotransférase	7
Hausse de la créatine phosphokinase sanguine	7
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	
Pétéchies	7
Éruptions cutanées	7
Troubles oculaires	
Sécheresse oculaire	9
Troubles psychiatriques	
Insomnie	9
Anxiété	7
Dépression	7

Effet indésirable	Eltrombopag (n = 43) (%)
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Surcharge martiale	7

* Signalée indifféremment par les termes de « hausse de la bilirubine sanguine » et d'« hyperbilirubinémie ».

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

Quatre patients (9 %) ont interrompu le traitement par l'eltrombopag 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/Adolescents

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique – Enfants/Adolescents

PETIT2 (TRA115450)

Les données présentées ci-dessous concernent 92 enfants/adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique exposés à l'eltrombopag pendant une période médiane de 91 jours durant la période de traitement à répartition aléatoire de l'étude PETIT2, étude à répartition aléatoire de phase III contrôlée par placebo (voir **14 ESSAIS CLINIQUES**).

La fréquence globale des effets indésirables a été plus élevée dans le groupe sous eltrombopag (81 %) que dans le groupe sous placebo (72 %). La fréquence des effets indésirables de grade 3 était de 13 % dans le groupe sous eltrombopag, comparativement à 7 % dans le groupe sous placebo. Il s'agissait principalement d'effets hépatobiliaires chez les premiers, et d'effets hémorragiques chez les seconds. Les indésirables observés dans la population d'adultes atteints de TPI (Tableaux 5, 6 et 7) peuvent également survenir dans la population d'enfants/adolescents atteints de TPI.

Le Tableau 10 présente les effets indésirables les plus fréquents (signalés par ≥ 3 % des enfants/adolescents de 1 an ou plus) survenus plus souvent chez les patients sous eltrombopag que chez les patients sous placebo lors de l'étude PETIT2.

Tableau 10 – Effets indésirables de fréquence ≥ 3 % survenus plus souvent avec l'eltrombopag qu'avec le placebo dans l'étude PETIT2 chez les patients de 1 an ou plus atteints de TPI chronique (période de répartition aléatoire – population pour l'évaluation de l'innocuité)

Appareil ou système / Effet indésirable	Groupe de traitement, n (%)	
	Eltrombopag N = 63	Placebo N = 29
Appareil digestif		

Appareil ou système / Effet indésirable	Groupe de traitement, n (%)	
	Eltrombopag N = 63	**Placebo N = 29**
Douleur abdominale	6 (9,5)	0
Diarrhée	3 (4,8)	0
Dentalgie	3 (4,8)	0
Troubles généraux et problèmes 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)
Examens		
Hausse de l'AST	4 (6,3)	0
Hausse de l'ALT	3 (4,8)	0
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution 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		
Éruptions cutanées	3 (4,8)	0

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques

Effets indésirables de fréquence < 1 % survenus au cours des essais cliniques chez des adultes atteints de TPI

Sont présentés ci-dessous, par systèmes et appareils de l'organisme, les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez < 1 % des patients sous eltrombopag (mais qui sont survenus plus souvent que chez les patients recevant le placebo) dans les études à double insu de phase III contrôlées par placebo.

Troubles cardiaques : Tachycardie

Examens : Hausse de l'albuminémie, hausse de la phosphatase alcaline, hausse de la créatininémie, hausse des enzymes hépatiques

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

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Asthénie, inflammation de plaies, sensation de corps étranger

Troubles hépatobiliaires : Hyperbilirubinémie, lésions hépatiques

Infections et infestations : Herpès buccal, pharyngite, sinusite

Troubles métaboliques et nutritionnels : Diminution de l'appétit

Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris les kystes et les polypes): Cancer recto-sigmoïde

Troubles oculaires : Diminution de l'acuité visuelle, douleur oculaire, hémorragie, larmoiement accru, modifications de la pigmentation de la rétine, opacités cristalliniennes

Troubles otiques et labyrinthiques : Vertiges

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

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

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

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Hausse du taux de réticuline dans la moelle osseuse

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

Dans une étude clinique additionnelle menée chez des patients atteints de TPI chronique, un cas de lésion hépatique induite par le médicament a été observé chez un patient (< 1 %) sous eltrombopag.

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

Au cours d'une étude longitudinale de 2 ans, des biopsies médullaires ont été prélevées en série chez 162 adultes atteints de TPI déjà traités. 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. Le Tableau 11 présente la variation du grade de la myélofibrose, par rapport à sa valeur initiale, chez les patients pour lesquels le résultat des biopsies était disponible. Au départ, aucun des patients ne présentait de collagène. Après le traitement, 4 patients ont subi une biopsie destinée à évaluer la réversibilité de la fibrose. Trois de ces quatre biopsies post-thérapeutiques ont présenté une baisse du grade de la myélofibrose après l'arrêt du traitement, la quatrième n'ayant montré quant à elle aucune variation.

Tableau 11 – Variation du grade de la myélofibrose depuis le début de l'étude, selon l'European Consensus Scale

	Grade maximal durant l'intervalle (N = 162)						
Intervalle	**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
		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 myélofibrose [MF]) MF-0 : Fibres de réticuline linéaires et dispersées, sans intersection (correspond à une moelle normale) ; MF-1 : Réseau de réticuline lâche 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, foyers de fibrose collagène et/ou 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, souvent associés à une ostéosclérose importante.

Effets indésirables survenus, au cours des essais cliniques, chez ≤ 5 % des adultes atteints d'AAG

Sont énumérés ci-après les effets indésirables médicamenteux survenus chez ≤ 5 % des patients traités par l'eltrombopag au cours de l'étude monobras de phase II menée chez des adultes atteints d'anémie aplasique grave.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Douleur osseuse, myalgie

Examens : Hausse de la bilirubine sanguine

Troubles gastro-intestinaux : Changement de la couleur des fèces, constipation, distension abdominale, dysphagie, œdème de la langue, flatulence, trouble de la motilité gastro-intestinale

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Douleur, malaise

Troubles hépatobiliaires : Hyperbilirubinémie, jaunisse

Troubles métaboliques et nutritionnels : Augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit, hypoglycémie

Troubles oculaires : Cataracte, corps flottants, déficit visuel, ictère oculaire, vue brouillée

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

Troubles psychiatriques : Insomnie de maintien

Troubles rénaux et urinaires : Chromaturie

Troubles du système nerveux : Étourdissements orthostatiques, syncope

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Infarctus splénique, neutropénie

Dans l'étude monobras de phase II sur l'AAG, les patients ont subi une aspiration de la moelle osseuse visant à déceler la présence d'anomalies cytogénétiques. Par suite de cet examen, 8 patients ont présenté de nouvelles anomalies cytogénétiques, dont une altération du chromosome 7 chez 5 d'entre eux. Un SMD a été diagnostiqué à la suite du traitement par l'eltrombopag chez 3 patients.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – Enfants/Adolescents

Effets indésirables survenus chez < 3 % des enfants/adolescents au cours des essais cliniques

Sont présentés ci-dessous, par systèmes et appareils de l'organisme, les effets indésirables liés au médicament qui se sont produits chez < 3 % des enfants/adolescents sous eltrombopag (mais qui sont survenus plus souvent que chez les patients recevant le placebo) dans l'étude PETIT2.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Dorsalgie, douleur inguinale, ostéoporose

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : Contusion, excoriation, lésion articulaire, lésion des tissus mous

Examens : Prolongation du temps de céphaline avec activateur, hausse de la numération plaquettaire, hausse de la phosphatase alcaline sanguine, taux anormaux d'alanine aminotransférase, taux anormaux d'aspartate aminotransférase

Troubles gastro-intestinaux : Constipation, dyspepsie, hémorragie buccale, hémorragie labiale, nausées

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : Asthénie, douleur, douleur thoracique non cardiaque

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

Troubles oculaires : Angiopathie rétinienne

Troubles otiques et labyrinthiques : Mal des transports

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

Troubles psychiatriques : Boulimie nerveuse

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Bronchospasme, hypertrophie des amygdales, rhinorrhée

Troubles du système immunitaire : Allergie aux substances chimiques

Troubles du système nerveux : Paresthésie, somnolence

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique : Anémie

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de l'eltrombopag. Il s'agit de cas signalés spontanément et d'effets indésirables graves provenant de registres, d'études commanditées par des chercheurs, d'études de pharmacologie clinique et d'études exploratoires dans des indications non approuvées. Comme ces effets indésirables ont été signalés volontairement par une population de taille incertaine, il n'est pas possible d'en estimer la fréquence de manière fiable. Les effets indésirables du médicament sont présentés 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 (une coloration anormale mais réversible de la peau, dont l'hyperpigmentation et le jaunissement, a été observée chez des patients ayant reçu des doses d'eltrombopag d'à peine 50 mg par jour ; une coloration anormale de la sclère a également été signalée en association avec la coloration anormale de la peau chez certains patients. La coloration anormale de la peau a été observée plus particulièrement chez des patients qui prenaient de l'eltrombopag pour des indications non approuvées, dans lesquelles des doses supérieures à 100 mg par jour étaient administrées.)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme les diverses UGT contribuent peu à la glucuronoconjugaison de l'eltrombopag et des médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, on ne s'attend pas à ce qu'il se produise des interactions médicamenteuses d'importance clinique faisant intervenir cette voie métabolique. On ne s'attend pas non plus à observer d'interactions cliniquement significatives en cas d'administration concomitante d'eltrombopag et de substrats, d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP450 (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans la liste ci-après y figurent soit parce que des comptes rendus ou des études d'interactions médicamenteuses en font état, soit parce qu'il s'agit d'agents dont l'administration concomitante est contre-indiquée en raison de l'importance et de la gravité des interactions auxquelles ils pourraient donner lieu.

Tableau 12 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Classe de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments dont les concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par l'eltrombopag			
Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase /Substrats de l'OATP1B1 et de la BCRP	T/EC	Des études *in vitro* ont montré que l'eltrombopag n'est pas un substrat de l'OATP1B1, transporteur polypeptidique des anions organiques, mais plutôt un inhibiteur de ce dernier. Des études *in vitro* ont également montré que l'eltrombopag est à la fois un substrat et un inhibiteur de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). L'administration concomitante d'eltrombopag et de rosuvastatine a entraîné une augmentation de l'exposition plasmatique à la rosuvastatine lors d'une étude clinique sur les	L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag commande d'envisager une réduction de la dose des statines et de surveiller étroitement le patient. Dans les études cliniques sur l'eltrombopag, une réduction de 50 % de la dose de rosuvastatine était recommandée en cas d'administration concomitante des deux agents. L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag et d'un autre substrat de l'OATP1B1 ou de la BCRP doit être entreprise avec

Classe de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		interactions médicamenteuses (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**). Des interactions devraient également se produire avec d'autres inhibiteurs de l'HMG Co-A, comme entre autres la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine, mais on ne s'attend pas à observer d'interactions cliniquement significatives entre l'eltrombopag et l'atorvastatine ou la fluvastatine.	prudence.
Médicaments pouvant diminuer les concentrations plasmatiques d'eltrombopag			
Cyclosporine	EC	L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag et de cyclosporine peut causer une diminution des concentrations d'eltrombopag (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**), mais on ignore par quel mécanisme au juste.	L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag et de cyclosporine commande la prudence. Afin d'ajuster correctement la posologie de Teva-Eltrombopag, on doit surveiller la numération plaquettaire une fois par semaine pendant les 2 à 3 semaines faisant suite à l'amorce ou à l'interruption d'un traitement par la cyclosporine.
Lopinavir/ritonavir	EC	L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag et de l'association lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) peut causer une diminution des concentrations d'eltrombopag (voir	L'administration concomitante de Teva-Eltrombopag et de l'association LPV/RTV commande la prudence. Afin d'ajuster correctement la posologie de Teva-Eltrombopag, on

Classe de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		14.1 Interactions pharmacocinétiques).	doit surveiller la numération plaquettaire une fois par semaine pendant les 2 à 3 semaines faisant suite à l'amorce ou à l'interruption d'un traitement par l'association LPV/RTV.
Cations polyvalents (chélation), tels qu'aluminium, calcium, fer, magnésium, sélénium et zinc	EC	L'eltrombopag est un chélateur des cations polyvalents (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).	Teva-Eltrombopag doit être pris au moins deux heures avant ou quatre heures après l'ingestion d'antiacides, de produits laitiers ou de suppléments de minéraux contenant des cations polyvalents, afin d'éviter une réduction importante de l'absorption d'eltrombopag (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).
Traitement par interféron pégylé alfa-2a/b et ribavirine	EC	L'administration concomitante d'interféron pégylé alfa-2a (PEGASYS*) ou alfa-2b (PEGETRON*) et de ribavirine n'a pas eu d'incidence 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 par l'administration concomitante d'interféron pégylé alfa-2a/b et de ribavirine.
Inhibiteurs de la protéase du VHC			
Bocéprévir et télaprévir	EC	Une étude portant sur l'eltrombopag ainsi que sur	L'administration concomitante

Classe de médicament	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		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 pas modifié les concentrations plasmatiques d'eltrombopag. L'eltrombopag n'a pas eu d'effet sur les concentrations plasmatiques de télaprévir. L'eltrombopag n'a modifié ni l'ASC ni la C_{max} du bocéprévir, mais il a réduit la C_{τ} de 32 % (voir **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).	d'eltrombopag et de bocéprévir ou de télaprévir ne devrait pas avoir d'incidence sur les concentrations plasmatiques de ces derniers.

Légende : É = Étude de cas ; EC = Essai clinique ; T = Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

L'administration d'un comprimé unique d'eltrombopag de 50 mg avec un petit-déjeuner standard 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 plasmatique à l'eltrombopag, indépendamment de leur contenu en calories ou en matières grasses (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, et **14.1 Interactions pharmacocinétiques**).

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Perturbation des épreuves sérologiques

L'eltrombopag est un composé de couleur intense et pourrait de ce fait perturber 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 de

l'eltrombopag. Si les résultats de laboratoire et les observations cliniques ne concordent pas, l'emploi d'une méthode différente peut aider à établir la validité du résultat.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Ligand endogène du récepteur de la thrombopoïétine (R-TPO), la thrombopoïétine (TPO) est la principale cytokine qui intervient dans la régulation de la mégacaryopoïèse et de la production des plaquettes. L'eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du R-TPO humain et déclenche une cascade de signaux extracellulaires semblables à ceux provoqués par la TPO endogène, mais non identiques, ce qui induit la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des cellules progénitrices de la moelle osseuse.

10.2 Pharmacodynamie

Les effets de l'eltrombopag sur l'agrégation plaquettaire diffèrent de ceux de la TPO. En effet, contrairement à ce qui se passe avec la TPO, le traitement de plaquettes humaines normales par l'eltrombopag n'amplifie pas l'agrégation induite par l'adénosine-diphosphate (ADP) et n'induit pas l'expression de la P-sélectine, pas plus qu'il ne contrecarre l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou le collagène.

10.3 Pharmacocinétique

Le Tableau 13 présente les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag observés après l'administration d'une dose orale d'eltrombopag chez des adultes atteints de TPI.

Tableau 13 – Paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag mesurés en conditions de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre chez des adultes atteints de thrombocytopénie immune

Dose d'eltrombopag (*qd*)	N	C_{max} (mcg/mL)	$ASC_{(0-T)}$ (mcg·h/mL)
50 mg	34	8,01 (6,73 – 9,53)	108 (88 – 134)
75 mg	26	12,7 (11,0 – 14,5)	168 (143 – 198)

Les données sont présentées sous forme de moyenne géométrique ($IC_{95\ \%}$). L'$ASC_{(0-\tau)}$ et la C_{max} sont basées sur une estimation *a posteriori* à partir du modèle pharmacocinétique de population.

Les données sur la concentration plasmatique d'eltrombopag en fonction du temps obtenues chez 590 patients infectés par le VHC enrôlés dans les études de phase III TPL103922/ENABLE 1 et TPL108390/ENABLE 2 ont été combinées avec celles obtenues chez les patients de l'étude de phase II TPL102357, infectés eux aussi par le VHC, ainsi qu'à celles d'adultes en bonne santé, aux fins d'une analyse pharmacocinétique de population.

Le Tableau 14 présente, pour chaque dose étudiée, une estimation de la C_{max} et de l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatiques de l'eltrombopag chez les patients infectés par le VHC qui ont été enrôlés dans les études de phase III.

Tableau 14 – Paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag mesurés en conditions de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre chez des adultes atteints d'hépatite C chronique

Dose d'eltrombopag (*qd*)	N	C_{max} (mcg/mL)	$ASC_{(0-T)}$ (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)

Les données sont présentées sous forme de moyenne géométrique ($IC_{95\ \%}$). L'$ASC_{(0-\tau)}$ et la C_{max} sont basées sur une estimation *a posteriori* à partir du modèle pharmacocinétique de population, à la plus forte dose documentée pour chaque patient.

Absorption : La concentration maximale faisant suite à l'absorption de l'eltrombopag après son administration par voie orale est atteinte en l'espace de 2 à 6 heures. La prise d'eltrombopag avec des antiacides, des produits laitiers, des suppléments de minéraux ou d'autres produits renfermant des cations polyvalents réduit significativement l'exposition à l'eltrombopag (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). La biodisponibilité absolue de l'eltrombopag administré par voie orale chez l'être humain n'a pas été déterminée. D'après l'excrétion urinaire et les métabolites éliminés dans les fèces, on estime qu'à la suite de l'administration par voie orale d'une dose unique de 75 mg d'eltrombopag en solution, l'absorption orale des substances en lien avec ce médicament s'élève à 52 %.

Distribution : L'eltrombopag se lie fortement (> 99 %) aux protéines plasmatiques humaines. L'eltrombopag n'est un substrat ni 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 menée chez l'être humain, l'eltrombopag était à l'origine d'environ 64 % de l'$ASC_{(0-\infty)}$ du ^{14}C plasmatique. Des métabolites mineurs issus de la glucuronoconjugaison et de l'oxydation ont également été décelés, chacun à l'origine de < 10 % de la radioactivité plasmatique. Selon les résultats d'une étude effectuée chez l'être humain avec de l'eltrombopag radiomarqué, on estime qu'environ 20 % de la dose est métabolisée par oxydation. D'après des études *in vitro,* les isoenzymes responsables du métabolisme oxydatif sont le CYP1A2 et le CYP2C8, celles intervenant dans glucuronoconjugaison sont les uridine

diphosphoglucuronosyltransférases UGT1A1 et UGT1A3, tandis que les bactéries du tractus gastro-intestinal inférieur pourraient être responsables de la biotransformation par clivage.

Élimination : Une fois absorbé, l'eltrombopag subit un métabolisme considérable. Il est surtout excrété dans les fèces (59 %), mais 31 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de métabolites. La molécule mère (eltrombopag olamine) n'apparaît pas telle quelle dans l'urine ; elle est excrétée dans les selles dans une proportion correspondant à environ 20 % de la dose administrée. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'eltrombopag est d'environ 21 à 32 heures.

Populations et cas particuliers

Enfants/Adolescents : La pharmacocinétique de l'eltrombopag a été évaluée dans une analyse pharmacocinétique de population comprenant 168 enfants et adolescents atteints de TPI ayant reçu le médicament une fois par jour lors de deux études, TRA108062 (PETIT) et TRA115450 (PETIT2). La clairance plasmatique apparente (Cl/F) de l'eltrombopag observée après l'administration orale du produit 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. L'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez les enfants/adolescents atteints de TPI originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est asiatique accusait une hausse de 43 % (Cl/F de 30 % inférieure) par rapport à celle des patients non asiatiques. Comparée à celle observée chez les sujets de sexe masculin, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez enfants/adolescents de sexe féminin atteints de TPI était de 25 % plus élevée (Cl/F de 20 % inférieure).

Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag observés chez les enfants et les adolescents atteints de TPI sont présentés dans le Tableau 15.

Tableau 15 – Paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag mesurés en conditions de concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre chez des enfants atteints de TPI (dose quotidienne de 50 mg)

Âge (années)	C_{max} (mcg/mL)	$ASC_{(0-\tau)}$ (mcg·h/mL)
12 – 17 (n = 62)	6,80 (6,17 – 7,50)	103 (91,1 – 116)
6 – 11 (n = 68)	10,3 (9,42 – 11,2)	153 (137 – 170)
1 – 5 (n = 38)	11,6 (10,4 – 12,9)	162 (139 – 187)

Les données sont présentées sous forme de moyenne géométrique ($IC_{95\ \%}$). L'$ASC_{(0-\tau)}$ et la C_{max} sont basées sur une estimation *a posteriori* à partir du modèle pharmacocinétique de population, pour une dose uniquotidienne de 50 mg.

Personnes âgées : La variation de la pharmacocinétique de l'eltrombopag en fonction de l'âge a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 28 patients en bonne santé et 635 patients infectés par le VHC âgés de 19 à 74 ans. D'après l'estimation dérivée de ce modèle, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag était environ 36 % plus élevée chez les patients âgés (> 60 ans) que chez les plus jeunes (voir **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 TPI (dont 57 femmes). D'après les estimations de cette analyse, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez les femmes atteintes de TPI était environ 50 % plus élevée que celle observée chez les hommes, sans ajustement en fonction des différences de 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 l'estimation dérivée de ce modèle, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez les femmes infectées par le VHC était environ 41 % plus élevée que celle observée chez les hommes.

Origine ethnique
TPI : L'influence de l'ascendance est-asiatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'eltrombopag a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 111 adultes en bonne santé (dont 31 originaires de l'Asie de l'Est) et 88 patients atteints de TPI (dont 18 originaires de l'Asie de l'Est). D'après les estimations de cette analyse, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez les patients atteints de TPI d'origine est-asiatique était environ 87 % plus élevée que celle observée chez que chez les non est-asiatiques (de race blanche surtout), sans ajustement en fonction des différences de poids corporel. (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Thrombopénie associée au VHC : L'influence de l'ascendance est-asiatique ou sud-est-asiatique sur les propriétés pharmacocinétiques de l'eltrombopag a été évaluée au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 635 patients infectés par le VHC (dont 145 originaires de l'Asie de l'Est et 69 de l'Asie du Sud-Est). D'après les estimations de cette analyse, 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 environ 55 % plus élevée chez les patients originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est asiatique que chez les patients non asiatiques (de race blanche surtout), sans ajustement en fonction des différences de poids corporel. (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag ont été étudiés chez des adultes atteints de cirrhose du foie (insuffisance hépatique). L'$ASC_{(0-\infty)}$ de l'eltrombopag observée à la suite de l'administration d'une dose unique de 50 mg était plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou d'insuffisance hépatique

modérée ou grave que chez les volontaires en bonne santé, accusant une hausse de 41 % et de 80 % à 93 %, respectivement . 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 au moyen d'une analyse pharmacocinétique de population ayant porté sur 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 ces 714 patients, 642 étaient des cas légers, 67 des cas modérés et 2 des cas graves. Comparativement à celle observée chez les volontaires sains, l'$ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique de l'eltrombopag observée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique était plus élevée, accusant une hausse respective d'environ 111 % ($IC_{95\,\%}$: 45 % – 283 %) dans les cas légers et d'environ 183 % ($IC_{95\,\%}$: 90 % – 459 %) dans les cas modérés.

L'analyse pharmacocinétique/pharmacodynamique de population portant sur les données recueillies chez des patients atteints d'hépatopathie chronique a montré qu'il existe une relation linéaire entre le taux de production de plaquettes et les concentrations plasmatiques d'eltrombopag. Chez les patients atteints d'hépatopathie chronique, la numération plaquettaire maximale a été observée environ 3 semaines après le début du traitement.

Insuffisance rénale : Les paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag ont été étudiés chez des adultes atteints d'insuffisance rénale. L'$ASC_{(0-\infty)}$ de l'eltrombopag observée à la suite de l'administration d'une dose unique de 50 mg était moins élevée chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée ou atteints d'insuffisance grave que chez les volontaires en bonne santé, accusant une baisse de respectivement 32 % à 36 % et 60 %. 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 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C.
Teva-Eltrombopag doit être tenu hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit n'est soumis à aucune directive de manipulation particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

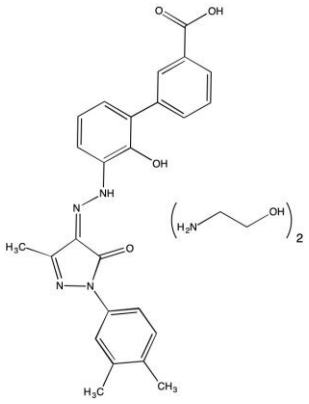
Dénomination commune : Eltrombopag olamine

Dénomination systématique : Acide (Z)-3'-{2-[1-(3,4-diméthylphényl)-3-méthyl-5-oxo-1,5-dihydro-*4H*-pyrazol-4-ylidène]hydrazinyl}-2'-hydroxy-[1,1-biphényl]-3-carboxylique et 2-aminoéthan-1-ol (1:2)

Formule moléculaire : $C_{29}H_{36}N_6O_6$

Masse moléculaire : 564,63 g/mol (eltrombopag olamine), 442,48 g/mol (eltrombopag)

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'eltrombopag olamine est une poudre non hygroscopique de couleur brune à violette contenant de minces particules en forme de plaquettes. Dans sa forme I, l'eltrombopag olamine fond en se décomposant à environ 238 °C. Son pK_a1 est de 4,06, son pK_a2 est de 9,57 et son pK_a3 est de 11,88. Pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle, l'acétone et le tétrahydrofurane, l'eltrombopag olamine est légèrement soluble dans le méthanol et très légèrement soluble dans l'éthanol (96 %) et dans l'acide acétique. Il est soluble dans le diméthylsulfoxyde.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Interactions cliniques, par indication

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique

L'innocuité et l'efficacité de l'eltrombopag chez des adultes atteints de TPI chronique depuis au moins 6 mois et traités antérieurement a été évaluée dans trois études à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo, dont une de phase II (TRA100773A) et deux de phase III (RAISE [TRA102537] et TRA100773B), ainsi que dans deux études ouvertes (REPEAT [TRA108057] et EXTEND [TRA105325]) (voir le Tableau 16). L'eltrombopag a été administré à 446 patients au total, 280 l'ayant reçu pendant au moins 6 mois, et 228 pendant au moins 1 an.

Tableau 16 – Résumé des caractéristiques démographiques des essais cliniques sur la TPI

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
RAISE (TRA 102537)	Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase III, contrôlée par placebo	Eltrombopag 50 mg ou placebo correspondant ; 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 – 77) Eltrombopag: 47 ans (18 – 85)	Femmes : 69 Hommes : 31 Femmes : 69 Hommes : 31
TRA 100773A	Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase II, contrôlée par placebo	Eltrombopag 30 mg, 50 mg ou 75 mg ou placebo correspondant ; dose quotidienne administrée par voie orale pendant 6 semaines	Total N = 118 Placebo : 29 Eltrombopag : 30 mg : 30 50 mg : 30 75 mg : 29	Placebo : 43 ans (18 – 85) Eltrombopag : 30 mg : 53 ans (23 – 79) 50 mg : 47 ans (23 – 81) 75 mg : 54 ans (18 – 85)	Femmes : 55 Hommes : 45 Femmes : 53 Hommes : 47 Femmes : 70 Hommes : 30 Femmes : 71 Hommes : 29
TRA100773B	Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase III, contrôlée par placebo	Eltrombopag 50 mg ou placebo correspondant ; dose quotidienne administrée par voie orale pendant 6 semaines ;	N = 114 Placebo : 38 Eltrombopag : 76	Placebo : 51 ans (21 – 79) Eltrombopag : 47 ans (19 – 84)	Femmes : 71 Hommes : 29 Femmes : 57 Hommes : 43

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
		possibilité de porter la dose à 75 mg chez les patients ne répondant pas au traitement			
REPEAT (TRA 108057)	Étude ouverte à bras unique et à posologie intermittente	Eltrombopag 50 mg ; dose quotidienne administrée par voie orale pendant ≤ 6 semaines ; interruption du traitement pendant une période allant jusqu'à 4 semaines, pendant 3 cycles ; possibilité de porter la dose à 75 mg après le jour 21	N = 66 (Patients ayant participé jusqu'à la fin = 48)	Eltrombopag : 50 ans (20 – 79)	Femmes : 68 Hommes : 32
EXTEND (TRA 105325)	Étude de prolongation ouverte à bras unique, menée chez des patients ayant déjà été enrôlés dans une étude antérieure sur l'eltrombopag	Eltrombopag 50 mg ; dose quotidienne administrée par voie orale ; ajustement posologique (à 25 mg ou à 75 mg une fois par jour) permis selon le nombre de plaquettes	N = 299 (Patients traités = 298 ; Patients toujours en traitement = 154 ; Patients ayant abandonné le traitement = 122)	Eltrombopag : 50 ans (18 – 86)	Femmes : 198 Hommes : 101

RAISE (TRA102537) : Le critère de jugement primaire de l'efficacité utilisé dans l'étude RAISE était la probabilité d'atteindre un nombre de plaquettes ≥ 50 x 10^9/L et ≤ 400 x 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-TPI et nombre de plaquettes au début de l'étude. Les patients ont reçu le médicament à l'étude pendant ≤ 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-TPI qu'ils utilisaient en concomitance et recevoir des médicaments de secours selon les normes thérapeutiques en vigueur dans leur région.

Le Tableau 17 résume les caractéristiques de la maladie au début de l'étude et présente les résultats clés relativement à l'efficacité. Au bout d'une semaine de traitement par le médicament à l'étude, 37 % des patients traités par l'eltrombopag présentaient une numération plaquettaire se chiffrant entre 50 et 400 x 10^9/L, contre 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 ayant eu lieu pendant le traitement, le pourcentage minimal, 37 %, ayant été observé le jour 8, et le pourcentage maximal, 56 %, le jour 36. Par comparaison, la proportion de patients ayant répondu à l'administration du placebo se situait entre 7 % et 19 % lors de toutes les visites pendant le traitement, le pourcentage minimal, 7 %, ayant été observé le jour 8, et le pourcentage maximal, 19 %, la semaine 22 (voir la Figure 1). Une semaine après l'interruption du traitement, la numération plaquettaire se situait toujours entre 50 et 400 x 10^9/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 sous eltrombopag avoisinait celui observé dans le groupe sous placebo.

La probabilité d'obtenir une numération plaquettaire se situant entre 50 x 10^9/L et 400 x 10^9/L durant la période de traitement de 6 mois était 8 fois plus élevée chez les patients traités par l'eltrombopag que chez les patients ayant reçu le placebo.

À partir du jour 15, la numération plaquettaire médiane observée dans le groupe sous eltrombopag s'est maintenue au-dessus de 50 x 10^9/L lors de toutes les visites ayant eu lieu pendant le traitement, tandis que dans le groupe placebo, elle est restée inférieure à 30 x 10^9/L durant toute l'étude.

Au début de l'étude, 77 % des patients du groupe placebo et 73 % des patients traités par l'eltrombopag ont signalé une forme quelconque d'hémorragie (grades 1 à 4, selon la classification de l'OMS) ; parallèlement, 28 % des patients sous placebo et 22 % des patients du groupe de traitement par l'eltrombopag ont signalé une hémorragie d'importance clinique (grades 2 à 4, selon la classification de l'OMS). Comparativement aux valeurs observées au début de l'étude, la proportion de patients ayant connu une forme quelconque d'hémorragie (grades 1 à 4) ou une hémorragie d'importance clinique (grades 2 à 4) a diminue d'environ 50 % 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 76 % et 65 % plus faible dans le groupe traité par l'eltrombopag que dans le groupe sous placebo.

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

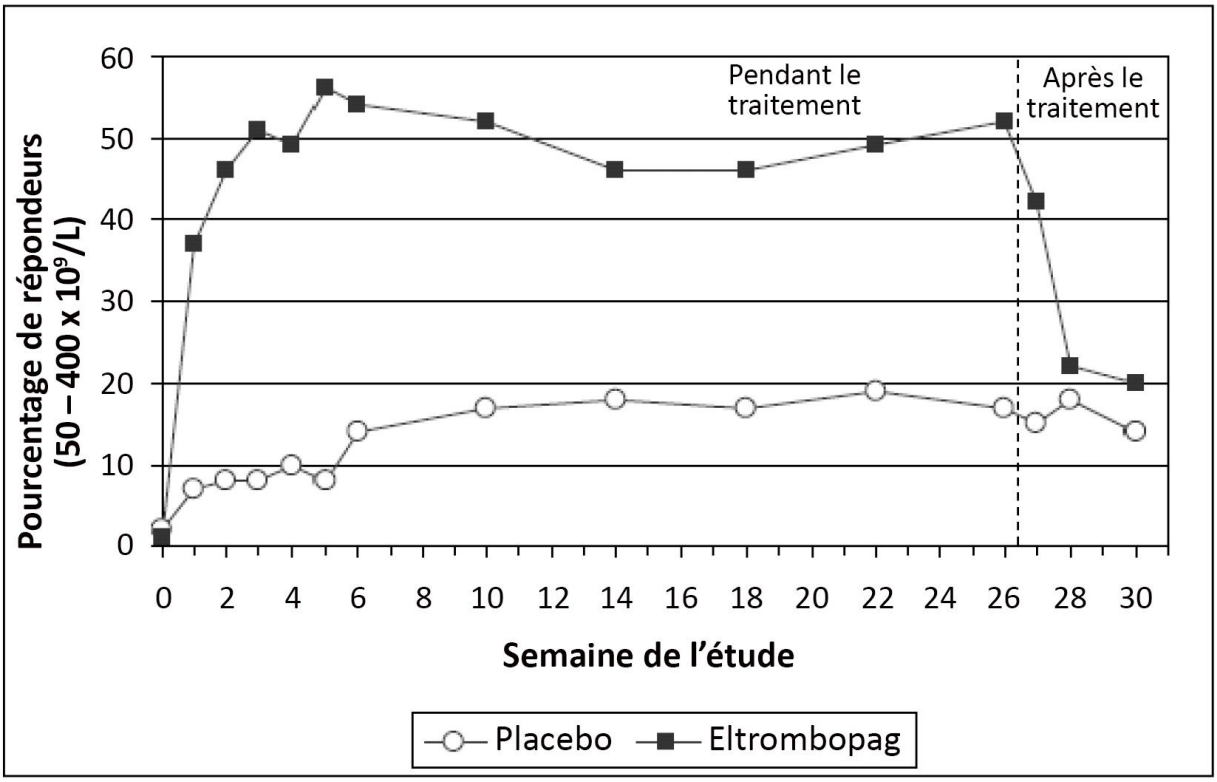


Figure 1. Résumé des répondeurs (numération plaquettaire ≥ 50 x 10^9/L et ≤ 400 x 10^9/L). Du jour 8 à la 4e semaine après l'interruption du traitement – Ensemble de données principal (population ITT).

Le nombre de patients ayant pu cesser de prendre les anti-TPI qu'ils prenaient au début de l'étude ou en réduire l'utilisation était significativement plus élevé dans le groupe sous eltrombopag que dans le groupe placebo.

Durant l'étude, 4 patients sous placebo et 14 patients traités par l'eltrombopag ont subi un défi hémostatique (défini comme un diagnostic ou une intervention chirurgicale vulnérants) au moins une fois, mais la proportion de patients qui ont eu besoin d'un traitement de secours pour faire face à ce problème a été moins élevée dans le groupe sous eltrombopag (29 %) que dans le groupe sous placebo (50 %).

En ce qui a trait à l'amélioration de la qualité de vie liée à la santé, une amélioration statistiquement significative, par rapport au début de l'étude, a été observée dans le groupe sous eltrombopag en ce qui concerne la fatigue (intensité, répercussions sur les activités quotidiennes perturbées par la thrombocytopénie 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 thrombocytopénie de

l'échelle FACIT-Th). Après comparaison du groupe traité par l'eltrombopag avec le groupe placebo, une amélioration statistiquement significative a été observée relativement aux activités perturbées par la thrombocytopénie et aux inquiétudes que celle-ci suscite eu égard à la motivation, à l'énergie et à la fatigue, et il en allait de même pour ce qui est 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 traités par l'eltrombopag que chez les patients sous placebo.

Lors de l'étude RAISE, la réponse obtenue avec l'eltrombopag, par rapport à celle obtenue avec le placebo, était similaire, indépendamment de l'utilisation d'anti-TPI, de la réalisation ou non d'une splénectomie et du nombre de plaquettes (≤ 15 x 10^9/L ou > 15 x 10^9/L) au moment de la répartition aléatoire

Tableau 17 – Résumé des résultats de l'étude RAISE relativement à l'efficacité

	Eltrombopag N = 135	**Placebo N = 62**
Caractéristiques de la maladie au début de l'étude		
Patients dont la numération plaquettaire initiale était ≤ 15 x 10^9/L[a], n (%)	67 (50)	30 (48)
Patients dont la numération plaquettaire initiale était > 15 x 10^9/L, n (%)	68 (50)	31 (50)
Proportion de patients qui utilisaient un anti-TPI 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)
Critère de jugement primaire		
Rapport de cotes pour la réponse au traitement, Eltrombopag/Placebo[b,c]	8,2	
$IC_{95\ \%}$	3,59 – 18,73	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	< 0,001	
Critères de jugement secondaires clés		
Analyse des hémorragies, tous types confondus (grades 1-4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues pendant les 6 mois, Eltrombopag/Placebo[c]	0,24	
$IC_{95\ \%}$	0,16 – 0,38	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	< 0,001	
Patients ayant eu une hémorragie à n'importe quel moment durant les 6 mois, n (%)	106 (79)	56 (93)
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment durant les 6 mois, Eltrombopag/Placebo[c]	0,21	
$IC_{95\ \%}$	0,06 – 0,71	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	0,012	
Analyse des hémorragies d'importance clinique (grades 1-4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues pendant les 6 mois, Eltrombopag/Placebo[c]	0,35	
$IC_{95\ \%}$	0,19, 0,64	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	< 0,001	
Patients ayant eu une hémorragie à n'importe quel moment durant les	44 (33)	32 (53)

	Eltrombopag N = 135	Placebo N = 62
6 mois, n (%)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment durant les 6 mois, Eltrombopag/Placebo[d]	0,30	
$IC_{95\ \%}$	0,14 – 0,66	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	0,002	
Réduction de l'emploi concomitant d'autres médicaments / Utilisation de médicaments de secours		
Proportion de patients recevant un traitement de secours, n(%)[d]	25 (19)	25 (40)
Rapport de cotes, Eltrombopag/Placebo[d]	0,33	
$IC_{99\ \%}$	0,16 – 0,64	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	0,001	
Patients ayant réduit ou abandonné l'utilisation du ou des (≥ 1) traitements anti-TPI qu'ils prenaient au début de l'étude, n (%)[e]	37 (59)	10 (32)
Rapport de cotes, Eltrombopag/Placebo[d]	3,10	
$IC_{99\ \%}$	1,24 – 7,75	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	0,016	

a. La numération plaquettaire d'un des patients sous placebo est inconnue.

b. Étaient considérés comme répondeurs les patients dont la numération plaquettaire avait grimpé entre 50 et 400 x 10^9/L.

c. Modèle à mesures répétées pour données binaires après ajustement en fonction de l'utilisation d'un anti-TPI au début de l'étude, de la réalisation ou non d'une splénectomie, d'un nombre de plaquettes ≤ 15 x 10^9/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-TPI au début de l'étude, de la réalisation ou non d'une splénectomie, d'un nombre de plaquettes ≤ 15 x 10^9/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-TPI au début de l'étude.

TRA100773B : Le critère de jugement primaire de l'efficacité utilisé dans l'étude TRA100773B était la proportion de répondeurs, à savoir les patients dont le nombre de plaquettes était passé de < 30 x 10^9/L (valeur initiale) à ≥ 50 x 10^9/L au jour 43. Les patients exclus de l'étude en raison d'une numération plaquettaire > 200 x 10^9/L ont eux aussi été considérés comme des répondeurs, mais ceux qui ont abandonné le traitement pour une autre raison quelconque ont été considérés comme des non-répondeurs, indépendamment de leur numération plaquettaire.

Le Tableau 18 résume les caractéristiques de la maladie au début de l'étude et présente les résultats clés relativement à l'efficacité. Parmi les patients traités par l'eltrombopag, 59 % ont répondu au traitement, comparativement à 16 % chez les patients sous placebo. La probabilité d'obtenir une réponse favorable au traitement était 9 fois plus élevée chez les patients traités par l'eltrombopag que chez les patients sous placebo. Au début de l'étude, 61 % des patients du groupe eltrombopag et 66 % des patients du groupe placebo ont signalé avoir fait une hémorragie quelconque (grades 1 à 4). Au jour 43, 39 % des patients du groupe traité par l'eltrombopag avaient fait une hémorragie, contre 60 % dans le cas des patients du groupe placebo. Pour la période de traitement, l'analyse à l'aide d'un modèle à mesures répétées pour données binaires a confirmé 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 jour 8 jusqu'au jour 43) comparativement aux patients sous placebo (voir le Tableau 18). Deux patients du groupe placebo et 1 patient du groupe eltrombopag ont subi au moins un défi hémostatique durant l'étude.

Dans l'étude TRA100773B, le taux de réponse à l'eltrombopag par rapport au placebo était similaire, indépendamment de l'utilisation d'un anti-TPI, de la réalisation ou non d'une splénectomie et du nombre de plaquettes (≤ 15 x 10^9/L ou > 15 x 10^9/L) au moment de la répartition aléatoire.

Tableau 18 – Résumé des résultats de l'étude TRA100773B relativement à l'efficacité

	Eltrombopag N = 76	**Placebo N = 38**
Caractéristiques de la maladie au début de l'étude		
Patients dont la numération plaquettaire initiale était ≤ 15 x 10^9/L, n (%)	38 (50)	17 (45)
Patients dont la numération plaquettaire initiale était > 15 x 10^9/L, n (%)	38 (50)	21 (55)
Proportion de patients qui utilisaient un anti-TPI 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)
Critère de jugement primaire		
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	
$IC_{99\ \%}$	(3,31 – 27,86)	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	< 0,001	
Critères de jugement secondaires clés		
Analyse des hémorragies d'importance clinique (grades 1-4, selon l'OMS)		
Rapport de cotes des hémorragies survenues à n'importe quel moment durant les 6 semaines, Eltrombopag/Placebo	0,49	
$IC_{95\ \%}$	(0,26 – 0,89)	
Valeur p (test bilatéral vs placebo)	0,021	

a. La numération plaquettaire à la 6e semaine est inconnue chez l'un des patients.
b. Ont été considérés comme répondeurs les patients dont le nombre de plaquettes est passé de < 30 x 10^9/L (valeur initiale) à ≥ 50 x 10^9/L après une période de traitement allant jusqu'à 6 semaines.

REPEAT (TRA108057) : L'étude REPEAT a évalué l'efficacité, l'innocuité et la constance de la réponse consécutivement à l'administration répétée, intermittente et de courte durée de l'eltrombopag au cours de 3 cycles de traitement chez des adultes atteints de TPI 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 critère de jugement primaire de l'étude REPEAT était la proportion de patients dont le nombre de plaquettes augmentait à ≥ 50 x 10^9/L et qui doublait (au moins) par rapport à ce qu'il était au début de l'étude pendant le 2e ou le 3e cycle, dans la mesure où une réponse avait eu lieu pendant le 1er cycle.

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

Tableau 19 – Analyse des répondeurs durant le cycle 1 et les cycles 2 ou 3 (population ITT)

	Eltrombopag 50 mg (N=66)
Patients évaluables dans le cycle 1, n	65*
Répondeurs dans le cycle 1, n (%)	52 (80)
Patients évaluables dans le cycle 2 ou 3, n	52
Répondeurs dans le cycle 1 et le cycle 2 ou 3, n (%)	45 (87)
Proportion	0,87
$IC_{95\ \%}$ pour la proportion (méthodes exactes)	(0,74 – 0,94)

* Un patient n'était pas évaluable dans le cycle 1, sa numération plaquettaire n'ayant pas été mesurée au jour 43.

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) a été observée durant les phases de traitement de chacun des cycles. En effet, lors de la visite initiale au 1er cycle, 50 % des patients ont signalé avoir fait une hémorragie quelconque (tous types confondus), et 19 % une hémorragie d'importance clinique. Or à la visite du jour 43 du 1er cycle, ces pourcentages avaient baissé à 12 % et à 0 %, respectivement. Des résultats similaires ont été observés pendant les cycles de traitement subséquents.

Huit patients ont eu raison de 10 défis hémostatiques sans avoir eu besoin d'un traitement supplémentaire pour augmenter leur numération plaquettaire et sans avoir d'hémorragie inattendue.

EXTEND (TRA105325) : L'étude EXTEND a évalué l'innocuité et l'efficacité de l'eltrombopag chez des patients (n = 299) atteints de TPI 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-TPI utilisés concomitamment.

Au total, 249 patients ont suivi le traitement pendant ≥ 6 mois, 210 durant ≥ 12 mois, 138 pendant ≥ 2 ans et 24 durant ≥ 3 ans. La durée médiane du suivi a été de 100 semaines. Chez la majorité des patients (70 %), la numération plaquettaire initiale était < 30 x 10^9/L. 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 d'un type ou de l'autre (grades 1 à 4, selon l'OMS) et 16 % avaient eu une hémorragie d'importance clinique (grade 2, selon l'OMS, indiquant une hémorragie d'importance clinique). Ces pourcentages avaient diminué d'environ 50 % 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-TPI 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. Quatre-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-TPI qu'ils utilisaient au début de l'étude, et 49 % des patients ont laissé tomber tous les anti-TPI qu'ils prenaient au début de l'étude, sans avoir besoin d'un traitement de secours par la suite.

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

Thrombocytopénie immune (TPI) chronique – Enfants/adolescents

PETIT2 (TRA115450) : L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag chez des enfants et des adolescents (de 1 à 17 ans) atteints de TPI chronique depuis au moins 12 mois ont été évaluées dans 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. Selon la numération plaquettaire, la dose pouvait être augmentée toutes les 2 semaines en cours d'étude, jusqu'à un maximum de 75 mg une fois par jour. Une numération plaquettaire supérieure 200 x 10^9/L entraînait une réduction de la dose, mais si elle dépassait 400 x 10^9/L, on mettait alors fin au traitement. Dans les essais cliniques menés chez les enfants/adolescents, l'eltrombopag a été administré sous forme de poudre pour suspension orale dans le cas des enfants de 1 à 5 ans.

La durée médiane du traitement par l'eltrombopag au cours des essais cliniques menés chez des enfants et des adolescents était de 5,6 mois (périodes minimale et maximale : 0,5 et 9,0 mois).

Tableau 20 – Plan et caractéristiques démographiques de l'étude PETIT2 (TRA115450) menée chez des enfants/adolescents atteints de TPI (phase de répartition aléatoire)

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
PETIT2 (TRA115450)	Étude contrôlée par placebo, menée en deux parties : 1) répartition aléatoire et double insu ; 2) mode ouvert	Cohortes 1 (12-17 ans) et 2 (6-11 ans) – dose initiale* : Eltrombopag : 50 mg (si ≥ 27 kg) ou 37,5 mg (si < 27 kg) ou placebo correspondant ; Comprimé oral *qd*	Cohorte 1 N = 33 Placebo : 10 Eltrombopag : 23 Cohorte 2 N = 39 Placebo : 13 Eltrombopag : 26	Cohorte 1 Placebo : 14,3 ans (12-17) Eltrombopag : 14,0 ans (12-17) Cohorte 2 Placebo : 8,7 ans (6-11) Eltrombopag : 8,3 ans (6-16)	Cohorte 1 Femmes : 30 Hommes : 70 Femmes : 39,1 Hommes : 60,9 Cohorte 2 Femmes : 53,8 Hommes : 46,2 Femmes : 50,0 Hommes : 50,0

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
		Cohorte 3 (1-5 ans) Dose initiale# : 1,2 mg/kg ou placebo correspondant ; Suspension orale *qd* Partie 1 (répartition aléatoire) : 13 semaines Partie 2 (mode ouvert) : 24 semaines	Cohorte 3 N = 20 Placebo : 6 Eltrombopag : 14	Cohorte 3 Placebo : 4,7 ans (4-5) Eltrombopag : 3,6 ans (1-5)	Cohorte 3 Femmes : 66,7 Hommes : 33,3 Femmes : 57,1 Hommes : 42,9

* Une dose réduite à 25 mg *qd* a été utilisée chez les patients de 6 à 17 ans originaires de l'Asie de l'Est, sans égard au poids.

\# La dose initiale utilisée chez les patients de 1 à 5 ans originaires de l'Asie de l'Est était de 0,8 mg/kg *qd*, administrée sous forme de suspension orale.

Les patients qui s'étaient montrés réfractaires au traitement ou avaient subi une rechute lors d'au moins un autre traitement contre la TPI, ou qui n'avaient pas pu poursuivre leur traitement antérieur contre la TPI pour une raison médicale, et dont la numération plaquettaire était $< 30 \times 10^9$/L (n = 92), ont été stratifiés en fonction de leur âge, puis répartis aléatoirement en deux groupes selon un rapport de 2:1, l'un sous eltrombopag (n = 63), l'autre sous 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 avaient une numération plaquettaire initiale $\leq 15 \times 10^9$/L. Soixante-treize pour cent des patients du groupe eltrombopag et 90 % des patients du groupe placebo avaient déjà reçu au moins deux traitements antérieurs contre la TPI (des corticostéroïdes et des immunoglobulines principalement). Quatre (6 %) patients du groupe sous eltrombopag avaient subi une splénectomie.

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

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag (40 %) que de patients sous placebo (3 %) ont satisfait au critère de jugement primaire ($p < 0{,}001$) ; dans les trois cohortes d'âges, les résultats étaient comparables de l'une à l'autre (Tableau 21).

Tableau 21 – Résumé des résultats de l'étude PETIT2 relativement à 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)

* $p < 0,001$ pour la comparaison eltrombopag contre placebo.

Une proportion plus élevée de patients sous eltrombopag (75 %) que de patients sous placebo (21 %) ont présenté une réponse plaquettaire (numération plaquettaire > 50 x 10^9/L à au moins une occasion 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 période maximale médiane pendant laquelle la numération plaquettaire s'est maintenue à ≥ 50 x 10^9/L a été de 3,0 semaines (intervalle de 0 à 12 semaines) dans le groupe sous eltrombopag, comparativement à 0 semaine (intervalle de 0 à 8 semaines) dans le groupe sous 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 TPI ou à cesser de le prendre, 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.

Thrombocytopénie liée à l'hépatite C chronique

L'efficacité et l'innocuité de l'eltrombopag dans le traitement de la thrombocytopénie chez des patients infectés par le VHC ont été évaluées dans deux études à répartition aléatoire et à double insu contrôlées par placebo. Dans l'étude ENABLE 1, les patients ont reçu de l'interféron pégylé alfa-2a (PEGASYS*) et de la ribavirine en guise de traitement antiviral ; dans l'étude ENABLE 2, les patients ont reçu de l'interféron pégylé alfa-2b (PEGETRON*) et de la ribavirine.

Tableau 22 – Plan et caractéristiques démographiques des essais cliniques sur l'infection par le VHC

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
ENABLE 1 (TPL	Étude à répartition	Phase de prétraitement	Phase de prétraitement	Phase de prétraitement	Phase de prétraitement

Nº de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (N = nombre)	Âge moyen (min.-max.)	Sexe (%)
103922)	aléatoire et à double insu de phase III, contrôlée par placebo	précédant la phase de traitement antiviral : dose de 25 mg *qd*, augmentée par paliers de 25 mg, jusqu'à concurrence de 100 mg Phase de traitement antiviral : dose d'agent actif ou d'un placebo identique à celle administrée durant la phase de prétraitement	précédant la phase de traitement antiviral : Eltrombopag N = 715 Phase de traitement : Placebo N = 232 Eltrombopag N = 450	précédant la phase de traitement antiviral : Eltrombopag 51,8 (19 – 76) ans Phase de traitement : Placebo 51,4 (23 – 72) ans Eltrombopag 52,1 (19 – 76) ans	précédant la phase de traitement antiviral : F : 269 (38 %) H : 446 (62 %) Phase de traitement : Placebo F : 73 (31 %) H : 159 (69 %) Eltrombopag F : 186 (41 %) H : 264 (59 %)
ENABLE 2 (TPL 108390)	Étude à répartition aléatoire et à double insu de phase III, contrôlée par placebo	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement antiviral : dose de 25 mg *qd*, augmentée par paliers de 25 mg, jusqu'à concurrence de 100 mg	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement antiviral : Eltrombopag N = 805	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement antiviral : Eltrombopag 52,2 (22 – 83) ans	Phase de prétraitement précédant la phase de traitement antiviral : F : 295 (37 %) H : 510 (63 %)
		Phase de traitement antiviral : dose d'agent actif ou d'un placebo identique à celle administrée durant la phase de prétraitement	Phase de traitement : Placebo N = 253 Eltrombopag N = 506	Phase de traitement : 52,0 (26 – 74) ans Eltrombopag 52,4 (22 – 83) ans	Phase de traitement : Placebo F : 93 (37 %) H : 160 (63 %) Eltrombopag F : 185 (37 %) H : 321 (63 %)

ENABLE 1 et ENABLE 2 sont deux études multicentriques à retrait randomisé, qui ont été menées en deux parties à l'échelle mondiale. De méthodologie identique, ces études ne différaient que par le type d'interféron pégylé utilisé avec la ribavirine comme traitement antiviral : le type alfa-2a (PEGASYS*) dans l'étude ENABLE 1, et le type alfa-2b (PEGETRON*) dans l'étude ENABLE 2.

L'une et l'autre comportaient deux phases : une phase de prétraitement en mode ouvert précédant la phase de traitement par un antiviral (partie 1) et une phase de traitement antiviral à double insu, avec répartition aléatoire des patients et contrôlée par placebo (partie 2). Durant la phase de prétraitement précédant l'administration d'un traitement antiviral (partie 1), tous les patients ont reçu de l'eltrombopag en mode ouvert, afin que leur numération plaquettaire

s'élève à ≥ 90 x 10^9/L (ENABLE 1) ou à ≥ 100 x 10^9/L (ENABLE 2). Les numérations plaquettaires initiales médianes étaient similaires dans tous les groupes de traitement (environ 60 x 10^9/L).

Dans les deux études, l'eltrombopag a été administré à la dose initiale de 25 mg une fois par jour pendant 2 semaines. Une augmentation de la dose par paliers de 25 mg était permise toutes les deux semaines au besoin, jusqu'à concurrence de 100 mg d'eltrombopag par jour, de façon à atteindre le nombre de plaquettes à la valeur cible nécessaire à l'entrée dans la seconde partie de l'étude. La période maximale pendant laquelle les patients pouvaient recevoir l'eltrombopag en mode ouvert durant la partie 1 était de 9 semaines.

Une fois admissibles à la partie 2, les patients ont été répartis aléatoirement dans un rapport de 2:1, les uns devant recevoir l'eltrombopag à la dose administrée à la fin de la phase de prétraitement (partie 1), les autres, un placebo. Eltrombopag ou placebo ont été administrés en association avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine en guise de traitement antiviral, sur une période allant jusqu'à 48 semaines (dans les faits, la durée du traitement dépendait 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 pendant une période allant jusqu'à 24 semaines.

Dans les deux études ENABLE 1 et ENABLE 2, les patients présentant un nombre de plaquettes < 75 x 10^9/L ont été enrôlés et stratifiés en fonction de leur numération plaquettaire (< 50 x 10^9/L et ≥ 50 à < 75 x 10^9/L), de la concentration d'ARN du VHC lors de la présélection (< 800 000 UI/mL et ≥ 800 000 UI/mL) et du génotype du VHC (génotypes 2 et 3 et génotypes 1, 4 et 6).

Dans les deux études, le critère de jugement primaire de l'efficacité 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 de la maladie au début de l'étude.

Tableau 23 – Caractéristiques de la maladie au début de l'étude (données groupées, population ITT)

	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 antiviral antérieur, n (%)	n = 956	n = 485

	Eltrombopag (N = 956)	Placebo (N = 485)
Patients vierges de traitement antérieur	654 (68)	334 (69)
Patients ayant déjà été 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)
Taux d'ALT, n (%)	n = 956	n = 485
Normal	216 (23)	103 (21)
Élevé	740 (77)	382 (79)
Numération plaquettaire initiale, n (%)	n = 956	n = 485
< 50 x 10^9/L	264 (28)	139 (29)
≥ 50 x 10^9/L	692 (72)	346 (71)
Score MELD, n (%)	n = 941	n = 477
< 10	541 (57)	264 (55)
≥ 10	400 (43)	213 (45)
Albuminémie initiale (g/L), n (%)	n = 955	n = 484
≤ 35	275 (29)	139 (29)
> 35	680 (71)	345 (71)
Score FibroSURE, n (%)	n = 842	n = 426
0/12	83 (10)	42 (10)
3/4	759 (90)	384 (90)

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

Au cours de la phase de prétraitement précédant l'administration d'un traitement antiviral (partie 1) 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 de ≥ 90 x 10^9/L a été d'environ 2 semaines. Quatre-vingt-quinze pour cent des patients ont pu amorcer le traitement antiviral, dont plus de 80 % qui ont reçu l'eltrombopag à raison de 25 mg ou de 50 mg lors de la répartition aléatoire dans la phase de traitement par un antiviral (partie 2).

Dans les deux études, une proportion significativement plus élevée de patients traités par l'eltrombopag a présenté une réponse virologique soutenue (voir le Tableau 24). Comparativement aux patients sous placebo, les patients sous eltrombopag ont été proportionnellement plus nombreux à présenter une réponse virologique soutenue indépendamment de leur numération plaquettaire initiale (< 50 x 10^9/L contre ≥ 50 x 10^9/L). Chez les patients qui présentaient une charge virale élevée (> 800 000), le taux de réponse virologique soutenue a été de 18 % sous eltrombopag comparativement à 8 % sous placebo. Un nombre significativement plus élevé 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 groupées	
Phase de prétraitement précédant la phase de traitement antiviral	N = 715		N = 805		N = 1520	
Pourcentage de patients ayant atteint le nombre de plaquettes cible et qui ont amorcé un traitement antiviral[c]	95 %		94 %		95 %	
Phase de traitement antiviral	**Eltrombopag N = 450** %	**Placebo N = 232** %	**Eltrombopag N = 506** %	**Placebo N = 253** %	**Eltrombopag N = 956** %	**Placebo N = 485** %
RVS – 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
Plaquettes < 50 x 10^9/L	23	16	18	6	20	11
Plaquettes ≥ 50 x 10^9/L	23	14	20	15	21	14
ARN du VHC < 800 000 UI/mL	28	20	20	17	24	18
ARN du VHC ≥ 800 000 UI/mL	18	9	18	8	18	8

a. Eltrombopag administré en association avec de l'interféron pégylé alfa-2a (180 mcg 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 de la ribavirine (800 à 1200 mg *po* par jour en deux doses fractionnées).
b. Eltrombopag administré en association avec de l'interféron pégylé alfa-2b (1,5 mcg/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 de la ribavirine (800 à 1400 mg *po*).
c. Le nombre de plaquettes cible était de ≥ 90 x 10^9/L dans l'étude ENABLE 1 et de ≥ 100 x 10^9/L dans l'étude ENABLE 2.
d. RVS : Réponse virologique soutenue 24 semaines après le début du traitement antiviral, $p < 0,05$ dans les deux études ENABLE 1 et ENABLE 2.

L'analyse des critères de jugement secondaires a donné les résultats suivants : comparativement aux patients sous placebo, les patients traités par l'eltrombopag ont été significativement moins nombreux à mettre fin prématurément au traitement antiviral (45 % contre 60 %, $p = 0,0001$) ; comparativement aux patients sous placebo, une plus grande proportion de patients sous eltrombopag n'ont pas eu à réduire la dose d'antiviral (45 % contre 27 %), le nombre de plaquettes s'étant maintenu à ≥ 50 x 10^9/L 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 x 10^9/L en cours de traitement chez une plus grande proportion de patients sous placebo (20 %) que de patients sous eltrombopag (3 %).

Le numération plaquettaire médiane observée au début du traitement antiviral était similaire dans les groupes sous eltrombopag et sous placebo (134 x 10^9/L contre 135 x 10^9/L, respectivement) en ce qui concerne les données groupées 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 x 10^9/L dans le groupe sous eltrombopag et 48 x 10^9/L dans le 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 (partie 2).

Anémie aplasique grave (AAG)

CETB115AUS28T

L'eltrombopag a été évalué dans une étude de phase II monocentrique à bras unique menée chez 43 patients atteints d'anémie aplasique grave ayant eu une réponse insatisfaisante à au moins une cure de traitement par des globulines antithymocytes (de lapin ou de cheval) et de la cyclosporine, et dont la numération plaquettaire était ≤ 30 x 10^9/L.

L'eltrombopag a été administré à une posologie initiale de 50 mg une fois par jour pendant 2 semaines, après quoi la dose a été augmentée par paliers de 25 mg toutes les 2 semaines jusqu'à concurrence de 150 mg une fois par jour. Le critère de jugement primaire était l'obtention d'une réponse hématologique après 12 ou 16 semaines de traitement par l'eltrombopag.

Ont été considérés comme ayant une réponse hématologique les patients ayant satisfait à au moins un des critères suivants : 1) augmentation de la numération plaquettaire à 20 x 10^9/L au-dessus des valeurs initiales ou stabilisation de la numération plaquettaire sans besoin de transfusion pendant au moins 8 semaines ; 2) augmentation de l'hémoglobine de > 15 g/L ou réduction ≥ 4 unités de la transfusion de globules rouges pendant 8 semaines consécutives ; 3) augmentation de 100 % ou > 0,5 x 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 d'eltrombopag était interrompue. Les patients ayant répondu 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, était de 45 ans (plage : 17 à 77 ans). Au départ, les valeurs médianes étaient les suivantes – numération plaquettaire : 20 x 10^9/L ; hémoglobine : 84 g/L ; NAN : 0,58 x 10^9/L et nombre absolu de réticulocytes : 24,3 x 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 principaux résultats relatifs à l'efficacité.

Tableau 25 – Réponse hématologique dans les cas d'anémie aplasique grave

Résultat	Eltrombopag N = 43
Taux de réponse, N (%)	17 (40)

$IC_{95\ \%}$ (%)	(25 – 56)

Une réponse de 2 ou 3 des lignées sanguines a été observée 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 présenté une réponse au traitement, la plus longue période sans transfusion de plaquettes a été de 8 à 1096 jours (médiane de 200 jours) et la plus longue période sans transfusion de globules rouges, de 15 à 1082 jours (médiane de 208 jours). Quatre patients ont cessé graduellement le traitement par l'eltrombopag par suite du maintien d'une réponse des 3 lignées pendant une période de suivi médiane de 8 mois (plage : 7,2 à 10,6 mois).

Pharmacologie détaillée

En raison sa spécificité unique pour les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO), l'eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ou le chien. Par conséquent, les données obtenues chez ces animaux ne rendent pas entièrement compte des effets indésirables susceptibles de se produire chez l'être humain en lien avec les propriétés pharmacologiques de l'eltrombopag.

Interactions pharmacocinétiques

D'après les résultats d'une étude menée chez l'être humain avec de l'eltrombopag radiomarqué, la glucuronoconjugaison joue un rôle mineur dans le métabolisme de l'eltrombopag. Des études effectuées avec des microsomes hépatiques humains indiquent que les enzymes responsables de la glucuronoconjugaison de l'eltrombopag sont l'UGT1A1 et l'UGT1A3. L'eltrombopag a exercé un effet inhibiteur sur certaines enzymes UGT *in vitro*. Comme les diverses UGT contribuent peu à la glucuronoconjugaison de l'eltrombopag et des médicaments susceptibles d'être administrés en concomitance, on ne s'attend pas à ce que des interactions médicamenteuses d'importance clinique faisant intervenir cette voie métabolique se produisent.

D'après les résultats d'une étude menée chez l'être humain avec de l'eltrombopag radiomarqué, environ 21 % d'une dose d'eltrombopag pourrait être métabolisée par voie oxydative. Des études effectuées avec des microsomes hépatiques humains indiquent que les enzymes responsables du métabolisme oxydatif de l'eltrombopag sont le CYP1A2 et le CYP2C8. Des études effectuées avec des microsomes hépatiques humains ont montré que l'eltrombopag (jusqu'à concurrence de 100 µM) ne produit pas, *in vitro,* d'inhibition des isoformes 1A2, 2A6, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et 4A9/11 du CYP450, mais qu'il inhibe le CYP2C8 et le CYP2C9 (ce qui a été déterminé par l'emploi de paclitaxel et de diclofénac comme substrats sondes) avec des valeurs de CI_{50} de respectivement 24,8 µM (11 mcg/mL) et 20,2 µM (8,9 mcg/mL). L'administration de 75 mg d'eltrombopag une fois par jour pendant 7 jours à 24 hommes en bonne santé n'a ni inhibé ni induit le métabolisme des substrats sondes des isoformes 1A2 (caféine), 2C19 (oméprazole), 2C9 (flurbiprofène) ou 3A4 (midazolam). On ne s'attend pas à observer d'interactions cliniquement significatives en cas d'administration concomitante d'eltrombopag et de substrats, d'inducteurs ou d'inhibiteurs du CYP450.

Des études *in vitro* ont montré 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 une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine — substrat de l'OATP1B1 et de la BCRP — à 39 adultes en bonne santé a fait augmenter la C_{max} plasmatique de la rosuvastatine de 103 % ($IC_{90\,\%}$: 82 % – 126 %) et l'$ASC_{(0-\infty)}$ de 55 % ($IC_{90\,\%}$: 42 % – 69 %) (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

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

L'administration concomitante d'eltrombopag et de l'association lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) peut causer une baisse de la concentration d'eltrombopag. Une étude menée chez 40 volontaires en bonne santé a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg d'eltrombopag et de doses répétées de LPV/RTV à 400/100 mg deux fois par jour a entraîné une diminution de 17 % de l'$ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de l'eltrombopag ($IC_{90\,\%}$: 6,6 % – 26,6 %) (voir **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 a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag 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 % ($IC_{90\,\%}$: -14,7 % – 8,5 %). L'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag 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 % ($IC_{90\,\%}$: 0,8 % – 7,9 %) et la C_{τ} de 32 % ($IC_{90\,\%}$: -41,7 % – -21,4 %) (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

L'administration concomitante d'eltrombopag et de télaprévir, 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 a montré que l'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag et de télaprévir à raison de doses répétées de 750 mg trois fois par jour a entraîné une réduction de l'$ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de l'eltrombopag de 6 % ($IC_{90\,\%}$: -14,7 % – 3,5 %). L'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag et de télaprévir à raison de doses répétées de 750 mg trois fois par jour a entraîné une réduction de l'$ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique du télaprévir de 2 % ($IC_{90\,\%}$: -6,1 % – 2,5 %) (voir **9.4 Interactions médicament-médicament**).

L'administration d'une dose unique 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 chute de 70 % de l'$ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de l'eltrombopag ($IC_{90\,\%}$:

64 % – 76 %) et de la C_{max} ($IC_{90\,\%}$: 62 % – 76 %)(voir **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 standard hypercalorique, riche en matières grasses et comprenant des produits laitiers a entraîné une diminution de 59 % de l'$ASC_{(0-\infty)}$ plasmatique de l'eltrombopag ($IC_{90\,\%}$: 54 % – 64 %) et de 65 % de la C_{max} ($IC_{90\,\%}$: 59 % – 70 %). En revanche, la consommation d'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, ni magnésium ou fer ajoutés), lait de soya non enrichi et céréales non enrichies n'a pas d'effet important sur l'exposition plasmatique à l'eltrombopag, indépendamment de leur teneur en calories et en matières grasses (voir **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **9.4 Interactions médicament-médicament**).

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Étude menée chez des sujets à jeun – 25 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de trois types de comprimés de 25 mg d'eltrombopag — Teva-Eltrombopag (Teva Canada Limitée), Revolade[MD] (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) et Revolade[MD] (Novartis Europharm Limited, Dublin, Irlande) — mesurés dans une étude de bioéquivalence croisée à trois facteurs, menée à double insu chez des adultes de sexe masculin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose orale unique de 1 x 25 mg après répartition aléatoire. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données obtenues chez les 67 sujets qui sont restés dans l'étude jusqu'à la fin.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Eltrombopag (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{90\,\%}$
$ASC_{0\text{-}72\,h}$ (ng·h/mL)	49665,3 51376,8 (26,2)	50151,6 53077,7 (32,4)	99,6	94,3 – 105,2
ASC_{I} (ng·h/mL)	55382,5 57767,0 (30,0)	55953,2 59903,1 (36,1)	99,7	94,3 – 105,5
C_{max} (ng/mL)	4038,9 4131,3 (21,0)	3977,0 4150,8 (27,4)	101,2	95,6 – 107,2

Eltrombopag (1 x 25 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{90\ \%}$
t_{max}[3] (h)	2,67 (1,50 – 5,00)	3,01 (1,50 – 6,02)		
$t_{½}$[4] (h)	26,5 (20,9)	26,2 (22,7)		

[1] Comprimés Teva-Eltrombopag de 25 mg (eltrombopag forme d'eltrombopag olamine) (Teva Canada Limited).
[2] Comprimés Revolade[MD] de 25 mg (eltrombopag sous forme d'eltrombopag olamine) (Novartis Pharmaceuticals Canada).
[3] Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Étude menée chez des sujets à jeun – 50 mg

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux types de comprimés de 50 mg d'eltrombopag — Teva-Eltrombopag (Teva Canada Limitée) et Revolade[MD] (Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.) — mesurés dans une étude de bioéquivalence croisée à deux facteurs, menée à double insu chez des adultes de sexe masculin et de sexe féminin en bonne santé ayant reçu à jeun une dose orale unique de 1 x 50 mg après répartition aléatoire. Les données de biodisponibilité comparative présentées dans le tableau sommaire ci-dessous portent sur les 71 sujets qui sont restés dans l'étude jusqu'à la fin.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Eltrombopag (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{90\ \%}$
$ASC_{0\text{-}72\ h}$ (ng·h/mL)	110022,7 114658,9 (27,4)	110559,4 115135,8 (28,9)	99,5	94,7 – 104,5
ASC_{I} (ng·h/mL)	122759,3 128555,6 (29,0)	123105,8 128924,8 (31,1)	99,7	94,9 – 104,7
C_{max} (ng/mL)	9126,3 9441,1 (24,4)	9274,3 9653,7 (26,5)	98,4	92,5 – 104,7

Eltrombopag (1 x 50 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé[1]	Produit de référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	$IC_{90\ \%}$
t_{max}[3] (h)	3,33 (1,50 – 6,00)	3,00 (1,52 – 6,00)		
$t_{½}$[4] (h)	27,0 (17,5)	26,7 (18,3)		

[1] Comprimés Teva-Eltrombopag de 50 mg (Teva Canada Limited).
[2] Comprimés Revolade[MD] de 50 mg (eltrombopag sous forme d'eltrombopag olamine) (Novartis Pharmaceuticals Canada).
[3] Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

En raison sa spécificité unique pour les récepteurs de la thrombopoïétine (TPO), l'eltrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez la souris, le rat ou le chien. Par conséquent, ces espèces animales ne peuvent servir de modèle pour augurer des effets indésirables potentiels spécifiques (*on-target*) en lien avec les propriétés pharmacologiques de l'eltrombopag dans les études de toxicologie générale, les études sur les effets nocifs sur la reproduction et les études sur le pouvoir carcinogène. En l'absence de modèles non cliniques pour étudier les effets spécifiques potentiels du médicament, il est entendu que le programme de toxicologie ne permet pas d'évaluer pleinement l'innocuité de l'eltrombopag par l'étude des effets pharmacologiques exagérés. L'évaluation toxicologique s'est donc limitée à l'identification des autres effets possibles non spécifiques (*off-target*).

Toxicité de doses répétées

La toxicité de doses orales répétées d'eltrombopag a été évaluée chez la souris, le rat, le lapin et le chien dans des études d'une duré allant jusqu'à respectivement 13, 28, 1 et 52 semaines. Bien toléré, l'eltrombopag n'a produit aucun signe clinique indésirable en lien avec le médicament ni aucun effet négatif sur la consommation de nourriture ou le poids corporel et n'a pas entraîné de mortalité pendant une période de : ≤ 13 semaines à la dose de ≤ 100 mg/kg/jour (652 µg·h/mL) chez la souris ; ≤ 28 semaines ou 2 ans aux doses de ≤ 30 ou 40 mg/kg/jour (661 ou 677 µg·h/mL, respectivement) chez le rat ; ≤ 1 semaine à la dose de ≤ 150 mg/kg/jour (59 µg·h/mL) chez le lapin ; et de ≤ 52 semaines à la dose de ≤ 30 mg/kg/jour (418 µg·h/mL) chez le chien. À ces niveaux de doses, l'exposition générale des souris et rats, des lapins et des chiens

correspondait à respectivement 4,5 fois, 0,4 fois et 2,9 fois l'exposition générale maximale proposée chez l'être humain.

Des cataractes liées au traitement, et dont la formation était liée à la dose administrée et à la durée du traitement, ont été observées chez les rongeurs. Chez la souris et chez le rat, elles ont été observées après respectivement 6 et 28 semaines de traitement à une exposition correspondant à respectivement ≥ 6 et 3 fois l'exposition clinique (ASC) observée chez des patients atteints de TPI recevant 75 mg/jour et des patients atteints d'hépatite C recevant 100 mg/jour. Lorsque l'exposition des animaux correspondait à respectivement ≥ 4 et 2 fois l'exposition clinique (ASC) observée chez des patients atteints de TPI recevant 75 mg/jour et des patients atteints d'hépatite C recevant 100 mg/jour, les cataractes ont été observées au bout de 13 semaines de traitement chez la souris et au bout de 39 semaines chez le rat.

Aucune formation de cataractes n'a été observée chez le chien au terme d'un traitement de 52 semaines ayant produit chez les animaux une exposition à l'eltrombopag correspondant à 2 fois l'exposition clinique (ASC) observée chez des patients ou des enfants/adolescents atteints de TPI, ou équivalente à celle observée chez des patients atteints d'hépatite C.

Une toxicité tubulo-rénale a été observée chez des souris et des rats ayant été exposés, lors d'études d'une duré allant jusqu'à 14 jours, à des doses habituellement associées à de la morbidité ou à de la mortalité. Une toxicité tubulaire a également été observée chez des souris ayant reçu des doses orales de 25, de 75 ou de 150 mg/kg/jour lors d'une étude de 2 ans sur le pouvoir carcinogène de l'eltrombopag. Ces effets étaient moins graves aux doses plus faibles et se caractérisaient par un large éventail de changements régénératifs. À la dose la plus faible, l'exposition à l'eltrombopag correspondait à respectivement 1,2 et 0,8 fois celle observée à la dose de 75 mg/jour chez des patients et d'enfants/adolescents atteints de TPI, et à 0,6 fois celle de patients infectés par le VHC recevant 100 mg/jour (exposition basée sur l'ASC).

Aucun effet rénal n'a été observé après 28 semaines chez le rat ou après 52 semaines chez le chien à une exposition respectivement : 4 et 2 fois supérieure à l'exposition clinique observée chez des patients atteints de TPI ; 3 et 2 fois supérieure à l'exposition clinique observée chez des enfants/adolescents atteints de TPI ; et 2 fois supérieure et équivalente à l'exposition clinique observée chez infectés par le VHC (exposition basée sur l'ASC).

Une dégénérescence et/ou une nécrose hépatocellulaire, souvent accompagnée d'une hausse des concentrations sériques des enzymes hépatiques, a été observée chez la souris, le rat et le chien après l'administration de doses associées à de la morbidité ou à de la mortalité, ou peu tolérées. Aucun effet hépatique n'a été observé après 28 semaines chez le rat ou après 52 semaines chez le chien à une exposition respectivement : 4 et 2 fois supérieure à l'exposition clinique observée chez des patients atteints de TPI ; 3 et 2 fois supérieure à l'exposition clinique observée à la dose de 75 mg/jour chez des enfants/adolescents atteints de TPI ; et 2 fois supérieure et équivalente à l'exposition clinique observée à la dose de 100 mg/jour chez infectés par le VHC (exposition basée sur l'ASC).

Carcinogénicité

L'eltrombopag n'a pas eu d'effet carcinogène ni chez la souris, jusqu'à concurrence de 75 mg/kg/jour, ni chez le rat, jusqu'à concurrence de 40 mg/kg/jour (exposition équivalant jusqu'à respectivement 4 et 2 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI, et 2 fois l'exposition clinique observée à la dose de 100 mg/jour chez des adultes infectés par le VHC).

Génotoxicité

L'eltrombopag n'a pas exercé d'effet mutagène ou clastogène lors d'un test de mutations bactériennes, ni lors de deux essais *in vivo* chez le rat (test du micronoyau et synthèse non programmée d'ADN ; exposition respectivement 10 et 8 fois supérieure à l'exposition clinique (d'après la C_{max}) observée à la dose de 75 mg/jour chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI et 7 fois supérieure à l'exposition clinique (d'après la C_{max}) observée à la dose de 100 mg/jour chez des adultes infectés par le VHC). L'eltrombopag a donné des résultats légèrement positifs lors du test *in vitro* de mutagenèse sur cellules de lymphome de souris (augmentation de la fréquence de mutations de < 3 fois). Ces observations *in vitro* et *in vivo* donnent à penser que l'eltrombopag ne comporte pas de risques génotoxiques pour l'être humain.

Phototoxicité

Les études menées *in vitro* avec l'eltrombopag laissent entrevoir un risque de phototoxicité. Cela dit, aucun signe de phototoxicité cutanée (à une exposition 10 et 7 fois supérieure à l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée respectivement chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI et 5 fois supérieure à celle observée chez des patients infectés par le VHC) ou oculaire (à une exposition respectivement ≥ 6 et ≥ 4 fois supérieure l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI et ≥ 3 fois supérieure à celle observée chez des patients infectés par le VHC) n'a été observé chez les rongeurs. De plus, une étude de pharmacologie clinique menée chez 36 patients n'a fait ressortir aucune augmentation de la photosensibilité après l'administration de 75 mg d'eltrombopag (mesurée au moyen de l'indice de photosensibilité retardée). Cependant, comme aucune étude préclinique spécifique de cet effet n'a pu être effectuée, on ne peut écarter la possibilité que le traitement par l'eltrombopag comporte un risque de photoallergie.

Toxicité relative à la reproduction et au développement

L'administration de doses d'eltrombopag allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (correspondant à respectivement 2 fois et environ 1 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée à la dose de 75 mg/jour chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI, et à une exposition équivalente à celle observée chez des patients infectés par le VHC recevant 100 mg/jour), n'a pas altéré la fécondité des rates ni les premiers stades de l'embryogenèse ou le développement

embryofœtal. On n'a pas observé non plus d'effet sur le développement embryofœtal chez le lapin à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour, soit la plus forte dose testée (correspondant à 0,3 et 0,5 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée chez des adultes atteints de TPI et chez des patients infectés par le VHC). Toutefois, après l'administration de 60 mg/kg/jour (dose maternotoxique produisant une exposition correspondant à respectivement 6 et 4 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI et à 3 fois celle observée chez des patients infectés par le VHC) chez la rate, le traitement par l'eltrombopag a été associé, dans l'étude sur la fécondité des femelles, à une létalité embryonnaire (augmentation des décès *in utero* avant et après l'implantation) ainsi qu'à une diminution du poids fœtal et du poids de l'utérus gravide, et, dans l'étude sur le développement embryofœtal, à quelques cas de côtes cervicales et de diminution du poids des fœtus.

Populations et cas particuliers

L'administration de doses d'eltrombopag allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (soit la plus forte dose testée, produisant une exposition correspondant à 3 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée chez des adultes et des enfants/adolescents atteints de TPI et à 2 fois celle observée chez des patients infectés par le VHC) n'a pas altéré la fécondité des rats mâles. Aucun effet défavorable sur la gestation, la mise bas ou la lactation des rates F0 n'a été observé par suite de l'administration de doses non maternotoxiques (10 et 20 mg/kg/jour) lors de l'étude sur le développement prénatal et postnatal menée chez le rat, et aucun effet négatif sur la croissance, le développement et la fonction neurocomportementale ou reproductive des descendants (F1) n'a été constaté non plus. Durant toute la période de prélèvement de 22 heures ayant suivi l'administration du médicament aux rates F0, de l'eltrombopag a été décelé dans le plasma de tous les ratons F1. Cette observation donne donc à penser que les ratons ont été exposés à l'eltrombopag par l'intermédiaire du lait maternel.

Toxicité chez les rejetons

Le développement des voies d'excrétion hépatique étant fonction de l'âge et la clairance hépatique étant réduite chez les très jeunes ratons, une augmentation de l'exposition à l'eltrombopag et une mauvaise tolérance du médicament ont été observées. Lors d'une étude menée chez des ratons ayant été traités du 4e au 31e jour du postpartum, tous ceux qui avaient reçu une dose de 60 mg/kg/jour ont soit été trouvés morts, soit été euthanasiés dans les 14 premiers jours. Parmi ceux ayant reçu 30 mg/kg/jour (dose correspondant à 9 fois l'exposition clinique maximale (d'après l'ASC) observée à la dose de 75 mg/jour chez des enfants/adolescents atteints de TPI), 6 ratons ont été trouvés morts ou ont été euthanasiés précocement. Aucun décès n'est survenu chez les ratons traités du 32e au 63e jour du postpartum.

L'eltrombopag n'a été associé à aucun effet indésirable lors d'études de toxicité concluantes menées chez des ratons ayant reçu des doses de ≤ 15 mg/kg/jour du 4e au 31 jour du postpartum ou de 40 mg/kg/jour du 32e au 63e jour du postpartum. Chez les ratons traités du 4^{e}

au 31e jour du postpartum, l'administration de 15 mg/kg/jour (dose correspondant à 5 fois l'exposition clinique (d'après l'ASC) observée à la dose de 75 mg/jour chez des enfants/adolescents atteints de TPI) a été associée à une légère réduction du gain pondéral ainsi qu'à une légère baisse des paramètres érythrocytaires, accompagnée 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 observée chez les ratons dont l'exposition générale était très élevée. De semblables modifications légères des paramètres érythrocytaires ont été observées chez les ratons traités ayant reçu 40 mg/kg/jour du 32e au 63e jour du postpartum, de même que de faibles réductions de la cholestérolémie et de la triglycéridémie.

Des cataractes ont été observées chez les souris et le rat. Comme leur formation dépend de la dose administrée, de la durée du traitement et de l'âge, l'épithélium du cristallin des souris jeunes, qui est en plein développement, y est plus exposé que celui des animaux parvenus à maturité, dont le développement est quiescent. Par ailleurs, des opacités oculaires ont été observées chez des ratons non sevrés traités du 4e au 32e jour du postpartum (le 32e jour correspondant à peu près, chez le rat, à l'âge de 2 ans chez l'être humain) à des doses non tolérées (doses correspondant à 9 fois l'exposition clinique maximale (d'après l'ASC) observée à la dose de 75 mg/jour chez des enfants/adolescents atteints de TPI). Aucune cataracte n'a été observée chez les ratons auxquels ont été administrées des doses tolérées (correspondant à 5 fois l'exposition clinique maximale (d'après l'ASC) observée chez des enfants/adolescents atteints de TPI). Chez de jeunes souris (âgées de 6 semaines au début du traitement) ayant reçu 150 mg/kg d'eltrombopag, des cataractes ont commencé à apparaître après environ 6 à 7 semaines de traitement à une exposition 5 fois supérieure à l'exposition clinique maximale (d'après l'ASC) observée à la dose de 75 mg/jour chez des enfants/adolescents atteints de TPI. Cependant, chez des souris âgées de 26 semaines lors de l'amorce du traitement, l'administration d'une dose de 150 mg/kg/jour n'a pas entraîné la formation de cataractes.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de REVOLADEMD (eltrombopag), comprimés pelliculés à 25 mg et à 50 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 247826, Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., 3 novembre 2021.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTeva-Eltrombopag

Veuillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **Teva-Eltrombopag,** puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **Teva-Eltrombopag.**

Mises en garde et précautions importantes

- La prise de Teva-Eltrombopag en concomitance avec de l'interféron pégylé et de la ribavirine (médicaments employés pour traiter l'hépatite C) augmente le risque de problèmes de foie en présence de maladie hépatique chronique (prolongée). Les effets indésirables susceptibles de survenir comprennent l'insuffisance hépatique et le décès. Il se pourrait donc que votre professionnel de la santé surveille étroitement vos symptômes hépatiques pendant votre traitement par Teva-Eltrombopag.

À quoi Teva-Eltrombopag sert-il ?

- **Thrombocytopénie immune (TPI) chronique :** Teva-Eltrombopag est utilisé pour traiter les adultes et les enfants (d'un an ou plus) qui souffrent d'un trouble hémorragique appelé *thrombocytopénie immune* (TPI) chronique, trouble causé par une diminution du nombre de plaquettes sanguines. Teva-Eltrombopag est utilisé :
  - pour faire augmenter la numération plaquettaire (nombre de plaquettes) ;
  - lorsque les autres médicaments n'y sont pas parvenus.

- **Anémie aplasique grave (AAG) :** Teva-Eltrombopag est utilisé pour traiter les adultes dont la numération globulaire (nombre de globules sanguins) est faible en raison d'une anémie aplasique grave (AAG). Cette maladie survient lorsque l'organisme ne fabrique pas suffisamment de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes. Teva-Eltrombopag est utilisé lorsque les autres médicaments se sont révélés inefficaces.

- **Thrombocytopénie associée à l'hépatite C chronique :** Teva-Eltrombopag est utilisé pour traiter les infections causées par le virus de l'hépatite C. En raison de certains des médicaments qu'ils prennent pour traiter leur infection, plusieurs patients atteints d'hépatite C ont peu de plaquettes. Chez ces patients, l'administration de Teva-Eltrombopag peut faciliter la poursuite du traitement antiviral jusqu'à la fin.

Comment Teva-Eltrombopag agit-il ?

On croit que Teva-Eltrombopag agit de manière semblable à la thrombopoïétine, hormone fabriquée naturellement par l'organisme et qui stimule la production de plaquettes en se fixant à certaines cellules cibles dans la moelle osseuse. L'eltrombopag, qui est l'ingrédient médicinal de Teva-Eltrombopag, se lie aux mêmes cellules cibles, ce qui active la production de plaquettes. Cette production accrue augmente la numération plaquettaire ainsi que celle d'autres cellules sanguines.

Quels sont les ingrédients de Teva-Eltrombopag ?

Ingrédient médicinal : Eltrombopag, sous forme d'eltrombopag olamine
Ingrédients non médicinaux : Cellulose microcristalline, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, hypromellose, macrogol, mannitol, povidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés Teva-Eltrombopag de 50 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune et de l'oxyde de fer rouge.

Teva-Eltrombopag est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 25 mg et de 50 mg.

Vous ne devez pas prendre Teva-Eltrombopag si :

- vous êtes allergique à Teva-Eltrombopag ou à l'un ou l'autre de ses ingrédients ;
- vous souffrez problèmes de foie graves.

Avant de prendre Teva-Eltrombopag, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 formation de caillots sanguins peut être plus élevé dans certaines situations, par exemple : chez les personnes âgées, les personnes alitées depuis un certain temps, les cancéreux, les personnes qui prennent des contraceptifs oraux ou qui suivent une hormonothérapie substitutive, les personnes ayant subi une blessure ou ayant été opérées récemment, les personnes en surpoids et les fumeurs.
- souffrez d'une maladie du sang causée par la chimiothérapie ou d'une autre affection sanguine quelconque, comme le syndrome myélodysplasique (SMD). Comme le SMD pourrait s'aggraver avec la prise de Teva-Eltrombopag, votre professionnel de la santé fera des tests avant le début du traitement, afin de vérifier que vous ne souffrez pas de cette affection du sang.
- prenez des antiviraux à action directe pour traiter une hépatite C chronique ;
- avez des antécédents de problèmes de vue (cataractes). La prise de Teva-Eltrombopag peut entraîner la formation de cataractes (opacification du cristallin), aussi votre professionnel de

la santé pourrait-il vous recommander de passer un examen de la vue avant et pendant votre traitement par Teva-Eltrombopag.

- êtes enceinte ou planifiez une grossesse. Vous devez éviter de tomber enceinte pendant le traitement par Teva-Eltrombopag. Vous devez donc employer une méthode de contraception efficace tout au long de celui-ci. Si vous devenez enceinte ou croyez l'être pendant le traitement, informez-en votre professionnel de la santé immédiatement.
- vous allaitez ou projetez de le faire. L'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par Teva-Eltrombopag.
- avez plus de 65 ans ;
- êtes d'origine asiatique.

Autres mises en garde pertinentes

Interféron pégylé et ribavirine

Veuillez lire la monographie de ces deux médicaments (interféron pégylé et ribavirine), afin de prendre connaissance de renseignements importants concernant leur innocuité (sécurité). Les deux sont utilisés avec Teva-Eltrombopag chez les patients atteints d'hépatite C chronique et de TPI.

Interruption du traitement par Teva-Eltrombopag

Si vous mettez fin à votre traitement par Teva-Eltrombopag, vos plaquettes redeviendront probablement moins nombreuses au bout de quelques semaines, ce qui pourrait augmenter votre risque de saignement. Et si vous cessez d'utiliser Teva-Eltrombopag et que vous prenez des anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang), ce risque sera encore plus élevé. Votre professionnel de la santé surveillera votre numération plaquettaire et discutera avec vous du traitement qui vous convient.

Surveillance et analyses

Votre professionnel de la santé vous demandera de vous prêter aux examens suivants :

- Analyse de sang : Avant de commencer à prendre Teva-Eltrombopag, vous devrez passer des tests de sang, lesquels serviront à vérifier vos plaquettes et autres cellules sanguines. Ces tests seront effectués tout au long de votre traitement et même après. Si votre numération plaquettaire s'avérait trop élevée, il se pourrait que votre professionnel de la santé modifie votre dose.
- Exploration fonctionnelle hépatique : Des tests de sang destinés à vérifier le fonctionnement de votre foie devront être effectués avant que vous ne commenciez à prendre Teva-Eltrombopag, puis pendant le traitement comme tel. Si ces examens montrent la présence de lésions hépatiques, votre professionnel de la santé pourrait devoir mettre fin à votre traitement.
- Examen de la moelle osseuse : Il est possible que votre professionnel de la santé vous fasse passer un examen de la moelle osseuse avant, pendant et après votre traitement par Teva-Eltrombopag. Si un nouveau problème génétique est découvert, votre professionnel de la santé interrompra peut-être votre traitement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec Teva-Eltrombopag :

- Antiacides – médicaments utilisés pour les ulcères d'estomac, l'indigestion ou les brûlures d'estomac
- Certains médicaments servant à abaisser les taux de cholestérol (statines)
- Minéraux – tels que l'aluminium, le calcium, le fer, le magnésium, le sélénium et le zinc, qui peuvent être présents dans les suppléments de minéraux.
- Cyclosporine et association lopinavir/ritonavir (médicaments utilisés pour le traitement de l'infection par le VIH). Votre professionnel de la santé surveillera votre numération plaquettaire si vous prenez Teva-Eltrombopag avec l'un de ces agents.

NE PRENEZ PAS Teva-Eltrombopag avec des produits laitiers tels que :
- le lait ;
- la crème glacée ;
- le yaourt (yogourt).

Teva-Eltrombopag peut être pris avec des aliments à faible teneur en calcium, par exemple :

- des fruits, tels qu'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 ne contenant pas de calcium, de magnésium ou de fer ajoutés).

Demandez à votre professionnel de la santé de vous indiquer quels sont les aliments qui vous conviendront le mieux pendant le traitement par Teva-Eltrombopag.

Utilisation de Teva-Eltrombopag

- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Vous **NE DEVEZ PAS** les écraser puis les mélanger à des aliments ou à un liquide. 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 Teva-Eltrombopag, prenez ce médicament au moins **2 heures avant ou 4 heures après** les produits suivants :
    - antiacides (pour le traitement de l'indigestion) ;
    - suppléments de minéraux (tels qu'aluminium, calcium, fer, magnésium, sélénium ou zinc) ; ou
    - produits laitiers.
- Une bonne façon d'éviter ces problèmes consiste à prendre ces produits le matin et Teva-Eltrombopag le soir. En cas de doute, demandez conseil à votre professionnel de la santé.

- Prenez Teva-Eltrombopag tant et aussi longtemps que votre professionnel de la santé vous le recommande. Votre dose quotidienne pourrait changer en fonction de votre réponse à Teva-Eltrombopag ou de l'état de votre foie.
- Si vous prenez Teva-Eltrombopag pour le traitement de la thrombocytopénie associée à l'hépatite C chronique, ne le prenez pas pendant plus d'un an à la fois. Après un an, votre professionnel de la santé réévaluera votre traitement. Lorsque vous aurez terminé votre traitement antiviral, le traitement par Teva-Eltrombopag prendra fin lui aussi.

Dose habituelle chez l'adulte (18 ans ou plus)

Traitement de la TPI et de l'AAG
Dose de départ recommandée pour la TPI ou l'AAG : 50 mg une fois par jour.
Dose maximale recommandée pour la TPI : 75 mg une fois par jour.
Dose maximale recommandée pour l'AAG : 150 mg une fois par jour.

Traitement de l'hépatite C chronique
Dose de départ recommandée : 25 mg une fois par jour.
Dose maximale recommandée : 100 mg une fois par jour.

Traitement de l'hépatite C chronique, de la TPI et de l'AAG (patients originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est)
Dose de départ recommandée : 25 mg une fois par jour.

Dose habituelle chez l'enfant (1 à 17 ans)

Traitement de la TPI
Dose de départ recommandée pour les 1 à 5 ans : 25 mg une fois par jour.
Dose de départ recommandée pour les 6 à 17 ans : 50 mg une fois par jour.
Dose de départ recommandée pour les 6 à 17 ans originaires de l'Asie de l'Est ou du Sud-Est : 25 mg une fois par jour.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de Teva-Eltrombopag, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié une dose de ce médicament, prenez-la dès que vous vous en rendez compte, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, laissez tomber la dose oubliée et prenez la suivante à l'heure prévue. Poursuivez ensuite votre traitement selon l'horaire habituel. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser votre oubli.

Effets secondaires possibles de Teva-Eltrombopag

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de Teva-Eltrombopag. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables de Teva-Eltrombopag :

- Altération du goût
- Coloration anormale de l'urine ou des selles
- Constipation, flatulence
- Démangeaisons cutanées, éruptions cutanées, apparition de taches rondes rouges ou pourpres sur la peau
- Diarrhée
- Diminution ou augmentation de l'appétit
- Douleur à l'aine
- Douleur dorsale
- Douleur/malaise abdominaux
- Enflure des amygdales
- Enflure du visage, des bras, des jambes, des mains, des chevilles ou des pieds
- Enflure ou inflammation de plaies
- Essoufflement lors de la marche
- Fatigue
- Fièvre ou sensation de chaleur
- Frissons
- Indigestion
- Mal de dents
- Mal des transports
- Manque d'énergie, faiblesse
- Maux de tête
- Nausées
- Perte de poids
- Poux de tête
- Sécheresse buccale
- Sensation de malaise, de douleur
- Somnolence ou troubles du sommeil
- Spasmes musculaires
- Sueurs froides
- Sueurs nocturnes
- Toux, écoulement nasal
- Transpiration accrue
- Vomissements

Teva-Eltrombopag peut perturber les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera donc du moment opportun pour faire ces analyses et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence**
	Dans les cas graves seulement	**Dans tous les cas**	
TRÈS FRÉQUENT			
Changements dans la moelle osseuse : Anémie, faiblesse et fatigue dues à la diminution du nombre de globules rouges, infections dues à la diminution du nombre de globules blancs, contusions dues à la diminution du nombre de plaquettes		√	
Diminution du nombre de globules rouges : Fatigue, manque d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Infection des voies respiratoires supérieures : Écoulement nasal, congestion nasale, toux et éternuements		√	
Neutropénie fébrile : Fièvre accompagnée d'un nombre peu élevé de globules blancs		√	
FRÉQUENT			
Anxiété : Sensation de nervosité, d'agitation ou de panique, augmentation de la fréquence cardiaque, respiration rapide (hyperventilation), transpiration, tremblements, trouble du sommeil		√	
Boulimie nerveuse (trouble de l'alimentation) : Préoccupation concernant le poids ou la prise de poids, accès répétés de consommation de grande quantité de nourriture lors d'un seul repas (crise de gloutonnerie), provocation du vomissement ou pratique d'exercices physiques excessifs dans l'intention 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, distension abdominale, présence de sang dans les selles		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le**
Carence en vitamine D : Fatigue, douleur osseuse, faiblesse, douleur ou crampes musculaires, variations de l'humeur		√	
Dépression : Difficulté à dormir ou sommeil excessif, modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales, de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel)		√	
Douleur dans le nez et la gorge : Mal de gorge, douleur ou gêne lors de la déglutition		√	
Douleurs musculaires : Douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires		√	
Engourdissement ou picotement de la peau : Sensation de piqûre, de douleur ou d'engourdissement dans les mains, les doigts ou les orteils		√	
Évanouissement ou étourdissements : Évanouissement, étourdissements lors du passage de la position assise à la position debout ou vice versa		√	
Hémorroïdes (enflure des veines de la paroi du rectum ou de l'anus) : Bosse sur l'anus, anus enflé ou douloureux, saignement de l'anus ou du rectum, démangeaison rectale ou présence de mucus dans le rectum		√	
Hypoglycémie : Soif, mictions fréquentes, faim, nausées et étourdissements, fréquence cardiaque rapide, picotements et tremblements, nervosité, transpiration		√	
Infection virale : Symptômes pseudo-grippaux comprenant fièvre, fatigue, maux de tête, courbatures, diarrhée, nausées, vomissements		√	
Infections de la peau : Rougeur, enflure, sensibilité/douleur, fièvre, chaleur, bosses rouges et douloureuses sur la peau		√	
Infections des voies urinaires : Douleur et/ou sensation de brûlure lors de la miction, présence de sang dans l'urine, envies plus fréquentes d'uriner		√	
Infections pulmonaires telles que bronchite et		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le**
pneumonie : Toux, production de mucus, fatigue, essoufflement, douleur/inconfort à la poitrine pendant la respiration ou la toux, fièvre, frissons			
Lésions de la peau ou des articulations : Douleur, inflammation, rougeur, enflure, raideur articulaire, diminution de l'ampleur des mouvements articulaires, irritation cutanée, infection cutanée		√	
Méningite aseptique (inflammation de la couche protectrice du cerveau non causée par une infection) : Fièvre, maux de tête, raideur de la nuque, sensibilité à la lumière, perte d'appétit, nausées/vomissements		√	
Nécrose des tissus spléniques (mort des tissus de la rate) : Douleur intense dans le côté supérieur gauche de l'abdomen, pouvant irradier dans l'épaule gauche		√	
Ostéoporose (fragilité et amincissement des os) : Douleur dans le bas du dos, les hanches et les pieds, difficulté à marcher, fractures osseuses, courbure anormale de la partie supérieure de la colonne vertébrale, diminution de la taille		√	
Perte ou amincissement inhabituels des cheveux		√	
Problèmes buccaux : Infection herpétique, saignement des gencives, douleur, sensation de brûlure, enflure de la langue ou ulcères buccaux		√	
Problèmes de foie (dont l'hépatite B et les tumeurs hépatiques) : Jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine anormalement foncée, fatigue inhabituelle, douleur dans la partie supérieure droite de l'estomac, sensibilité dans la partie supérieure droite de l'abdomen, abdomen gonflé, douleur dans l'épaule droite et signes de choc et d'hémorragie, tendance aux saignements, désorientation ou confusion mentale, somnolence, coma		√	
Septicémie (infection du sang) : Fréquence cardiaque rapide, fièvre, frissons, respiration rapide, nausées, vomissements, diminution de la miction		√	
Tachycardie sinusale (fréquence cardiaque anormalement rapide) : Étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, cœur qui s'emballe		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le**
Taux de fer sanguin élevés : Fatigue, faiblesse, fréquence cardiaque irrégulière, douleur articulaire, douleur stomacale		√	
Troubles oculaires **Cataractes :** Vue trouble, brouillée ou obscurcie, perception de halo autour des sources lumineuses, perception pâle ou jaunâtre des couleurs **Vue brouillée** **Sécheresse oculaire** **Trouble de la vue :** Altérations de la vision **Corps flottants :** Perception de taches ou de filaments qui flottent ; taches se déplaçant avec le mouvement des yeux		√	
PEU FRÉQUENT			
Cancer rectal : Modification des habitudes intestinales (p. ex. selles plus fréquentes), selles foncées ou étroites, douleur abdominale, faiblesse		√	
Douleur thoracique due à une autre cause qu'un problème cardiaque : Douleur vive ou constante dans la poitrine, qui peut s'intensifier en cas de mouvement du torse, d'élévation des bras, de respiration profonde, d'éternuement ou de toux		√	
Douleur touchant les muscles, les tendons et les os : Douleur musculaire, articulaire ou osseuse, douleur dans les membres		√	
Hémorragie (troubles de saignement) : Saignement incontrôlable, présence de sang dans les selles ou l'urine, maux de tête persistants, étourdissements ou confusion, saignements de nez, expectorations sanglantes, tendance aux ecchymoses (bleus)		√	
Lésion rénale entraînant une perte de la fonction rénale : Diminution de la production d'urine, enflure des jambes, hypertension artérielle		√	
Réactions allergiques : Éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Changement de couleur de la peau : Brunissement (hyperpigmentation) ou jaunissement de la peau		√	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conserver entre 15 °C et 30 °C.
Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Eltrombopag :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : SEP 18, 2024