

Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé

Eltrombopag Devatis

Composition

Principes actifs

Eltrombopag (sous forme d'eltrombopag olamine).

Excipients

Noyau du comprimé: cellulose microcristalline (E460i), mannitol, povidone K30, carboxyméthylamidon sodique A*, stéarate de magnésium (E470b).

Enrobage du comprimé: hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 4000, polysorbate 80 (uniquement dans le comprimé pelliculé à 12.5 mg et à 25 mg), oxyde de fer rouge (E172) (uniquement dans le comprimé pelliculé à 50 mg et à 75 mg), oxyde de fer noir (E172) (uniquement dans le comprimé pelliculé à 75 mg).

* Un comprimé pelliculé à 12.5 mg contient au maximum 0.196 mg de sodium.

* Un comprimé pelliculé à 25 mg contient au maximum 0.392 mg de sodium.

* Un comprimé pelliculé à 50 mg contient au maximum 0.784 mg de sodium.

* Un comprimé pelliculé à 75 mg contient au maximum 1.176 mg de sodium.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 12.5 mg d'eltrombopag (correspondant à 15.9 mg d'eltrombopag olamine), à 25 mg d'eltrombopag (correspondant à 31.9 mg d'eltrombopag olamine), à 50 mg d'eltrombopag (correspondant à 63.8 mg d'eltrombopag olamine) et à 75 mg d'eltrombopag (correspondant à 95.7 mg d'eltrombopag olamine).

Indications/Possibilités d'emploi

Eltrombopag Devatis est utilisé dans les indications suivantes:

- dans le traitement des patients adultes présentant un purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) (PTI) depuis au moins 6 mois après le diagnostic, qui n'ont pas répondu suffisamment aux autres traitements (par exemple corticostéroïdes, immunoglobulines ou splénectomie) et qui présentent un risque hémorragique accru en raison d'une thrombopénie prononcée;

- dans le traitement des patients pédiatriques (6 ans et plus) présentant un purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) (PTI) dont le diagnostic a été posé depuis au moins 6 mois, et ayant une tendance pertinente aux hémorragies, pour lesquels un traitement établi (p.ex. l'IVIg, les corticostéroïdes) n'a apporté aucune amélioration, et pour lesquels la splénectomie n'est pas une solution de traitement;
- dans le traitement d'une thrombopénie chez les patients adultes âgés d'au moins 18 ans ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), lorsque le degré de la thrombopénie empêche l'initiation et/ou la poursuite optimale d'un traitement à base d'interféron.

Eltrombopag Devatis n'a pas été étudié en association avec des inhibiteurs de la protéase du VHC (bocéprévir, télaprévir).

Posologie/Mode d'emploi

Le schéma posologique d'Eltrombopag Devatis doit être établi individuellement sur la base du taux plaquettaire du patient.

On appliquera toujours le schéma posologique utilisant la plus faible dose efficace permettant de maintenir le taux plaquettaire conformément à l'indication clinique.

À chaque ajustement de la posologie d'Eltrombopag Devatis, le taux plaquettaire doit être contrôlé au moins une fois par semaine sur une période de deux à trois semaines. Un nouvel ajustement de la posologie peut être envisagé au plus tôt après deux semaines, lorsque l'effet du dernier ajustement sur le taux plaquettaire est visible.

Les comprimés sont pris par voie orale.

Eltrombopag Devatis doit être pris au moins deux heures avant ou au plus tôt quatre heures après la prise de produits tels que des antiacides, des produits laitiers ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (p.ex. aluminium, calcium, fer, magnésium, sélénium et zinc).

Eltrombopag Devatis peut être pris en même temps que des aliments qui ne contiennent pas ou peu (<50 mg) de calcium (voir «Interactions» et «Pharmacocinétique»).

Purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) (PTI)

Une fois le traitement commencé, afin de réduire le risque d'hémorragies, la dose doit être ajustée de telle façon qu'un taux plaquettaire de $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ soit atteint et maintenu.

Les ajustements posologiques dépendront des effets atteints en termes de taux plaquettaire.

La dose de 75 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée. Eltrombopag Devatis ne doit être utilisé que chez des patients présentant un risque accru d'hémorragie suite à une thrombopénie prononcée. Le taux plaquettaire ne doit être augmenté qu'à une valeur nécessaire pour éviter les événements hémorragiques, mais pas dans le domaine physiologique.

Les patients doivent être périodiquement évalués cliniquement et la poursuite du traitement doit être décidée sur une base individuelle par le médecin traitant. Lors de l'arrêt du traitement, une nouvelle survenue de la thrombopénie est possible.

Le traitement du PTI par Eltrombopag Devatis doit être arrêté si les taux plaquettaires n'augmentent pas suffisamment après un traitement de quatre semaines avec une posologie de 75 mg/jour.

Adultes

Dose initiale

La dose initiale recommandée d'Eltrombopag Devatis en cas de PTI est de 50 mg une fois par jour. Chez les patients d'origine asiatique et chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, la dose initiale doit être réduite à 25 mg (voir «Groupes de patients particuliers»).

Surveillance et ajustement de la posologie

La posologie est généralement ajustée par paliers de 25 mg. Toutefois, certains patients atteints de PTI peuvent éventuellement nécessiter une association de différents dosages de comprimés variant selon les jours.

Tableau 1: Ajustement de la posologie d'Eltrombopag Devatis chez les patients adultes atteints de PTI

Taux plaquettaire	Ajustement de la posologie
<50 000/ μ l après au moins 2 semaines de traitement	Augmentation de la dose de 25 mg.
$\geq$ 200 000/ μ l à $\leq$ 400 000/ μ l	Réduction de la dose de 25 mg. Pour les patients sous Eltrombopag Devatis à raison de 25 mg, un dosage de 12.5 mg doit être envisagé.
>400 000/ μ l	Arrêter Eltrombopag Devatis. En cas de taux plaquettaire <150 000/ μ l, reprendre le traitement à une dose journalière réduite. Pour les patients sous Eltrombopag Devatis à raison de 25 mg, un dosage de 12.5 mg doit être envisagé.

Patients pédiatriques

La dose initiale recommandée d'Eltrombopag Devatis en cas de PTI est définie en fonction du poids corporel (PC) et de l'origine ethnique.

L'ajustement de la posologie suivant doit être effectué en tenant compte de sa nécessité clinique, et le cas échéant, en fonction de mesures prévues (p.ex. interventions neurochirurgicales). Le taux plaquettaire cible est de $>50\,000/\mu\text{l}$ et doit être titré selon l'appréciation clinique.

Patients pédiatriques de 6 à 17 ans

Dose initiale

Origine non asiatique, PC ≥ 27 kg: 50 mg une fois par jour.

Origine non asiatique, PC < 27 kg: 37.5 mg une fois par jour.

Origine asiatique, sans indication de poids: 25 mg une fois par jour.

Chez les patients présentant des troubles de la fonction hépatique, la dose initiale doit être réduite à 25 mg (voir «Groupes de patients particuliers»).

Surveillance et ajustement de la posologie

La posologie est généralement ajustée par paliers de 25 mg. Toutefois, certains patients atteints de PTI peuvent éventuellement nécessiter une association de différents dosages de comprimés variant selon les jours.

Tableau 2: Ajustement de la posologie d'Eltrombopag Devatis chez les patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans atteints de PTI

Taux plaquettaire	Ajustement de la posologie
$< 50\,000/\mu\text{l}$ après au moins 2 semaines de traitement	Augmenter la dose journalière de 25 mg, jusqu'à la dose maximale de 75 mg/jour.
$\geq 200\,000/\mu\text{l}$ à $\leq 400\,000/\mu\text{l}$	Réduire la dose journalière de 25 mg. Pour les patients sous Eltrombopag Devatis à raison de 25 mg, un dosage de 12.5 mg doit être envisagé.
$> 400\,000/\mu\text{l}$	Arrêter Eltrombopag Devatis. En cas de taux plaquettaire $< 150\,000/\mu\text{l}$, reprendre le traitement à une dose journalière réduite. Pour les patients sous Eltrombopag Devatis à raison de 25 mg, un dosage de 12.5 mg doit être envisagé.

Thrombopénie due à une hépatite C chronique (VHC)

Si Eltrombopag Devatis est utilisé en association avec un schéma thérapeutique antiviral à base de peginterféron, les indications posologiques de l'information professionnelle de tous les médicaments utilisés de façon concomitante doivent être prises en compte.

L'induction du taux plaquettaire permettant un traitement anti-VHC à base de peginterféron doit être réalisée avec la dose d'Eltrombopag Devatis la plus faible possible et sous contrôle électrocardiographique de l'intervalle QT (voir «Mises en garde et précautions»). Dans le cas d'une dose journalière inférieure à 25 mg d'Eltrombopag Devatis, il est recommandé d'envisager l'administration de 25 mg un jour sur deux.

Pendant le traitement antiviral, l'objectif thérapeutique doit être de maintenir le taux plaquettaire à un niveau permettant d'une part de minimiser le risque d'hémorragie et de thrombose tout en restant d'autre part compatible avec l'administration de doses optimales de peginterféron (tableau 3).

Dans les études cliniques, le taux plaquettaire a généralement augmenté en l'espace d'une semaine après le début du traitement par eltrombopag.

Eltrombopag Devatis ne doit être utilisé que chez les patients ayant un risque élevé d'hémorragie suite à une thrombopénie prononcée. Le taux plaquettaire ne doit être augmenté qu'à une valeur nécessaire pour éviter les événements hémorragiques, mais pas dans le domaine physiologique.

Dose initiale

Le traitement par Eltrombopag Devatis chez les patients infectés par le VHC doit être initié à la dose de 25 mg une fois par jour.

Surveillance et ajustement de la posologie

Les ajustements de la posologie dépendront des effets atteints sur le taux plaquettaire. L'ajustement de la dose d'Eltrombopag Devatis est effectué par paliers de 25 mg à intervalles de deux semaines jusqu'à ce que le taux plaquettaire nécessaire pour l'initiation du traitement antiviral soit atteint.

Stabilisation du taux plaquettaire au cours du traitement antiviral:

Afin d'éviter une réduction de la dose de peginterféron au cours du traitement antiviral, la dose d'Eltrombopag Devatis doit également être continuellement ajustée pendant le traitement antiviral sous contrôle du taux plaquettaire. Il est recommandé d'effectuer un hémogramme complet toutes les deux semaines. En présence de taux plaquettaires instables pendant le traitement antiviral, les contrôles doivent être effectués une fois par semaine.

L'ajustement de la dose d'Eltrombopag Devatis doit être effectué conformément au tableau 3. Le taux plaquettaire cible est de 75 000 à 100 000/ μ l. Une dose de 100 mg une fois par jour ne doit pas être dépassée.

Tableau 3: Ajustement de la posologie d'Eltrombopag Devatis pendant le traitement antiviral des patients infectés par le VHC

Taux plaquettaire	Ajustement de la posologie à intervalles de 2 semaines
<50 000/ μ l	Augmentation de la dose journalière de 25 mg jusqu'à une dose maximale de 100 mg
$\geq$ 50 000/ μ l à $\leq$ 200 000/ μ l	Administration de la plus faible dose efficace d'Eltrombopag Devatis pour éviter une réduction de la dose de peginterféron.
>200 000/ μ l à $\leq$ 400 000/ μ l	Réduction de la dose journalière de 25 mg. Après un délai d'attente de 2 semaines, réévaluation des effets et éventuellement réajustement de la posologie. Après le début du traitement antiviral, les taux plaquettaires peuvent chuter. C'est la raison pour laquelle il faut éviter de réduire la dose d'Eltrombopag Devatis immédiatement.
>400 000/ μ l	Arrêt de l'administration d'Eltrombopag Devatis et augmentation de la fréquence des contrôles (numérations des thrombocytes) à 2 fois par semaine. Dès que le taux plaquettaire est $\leq$ 150 000/ μ l, reprise du traitement à une dose journalière réduite, inférieure de 25 mg à l'ancienne dose. Pour les patients sous Eltrombopag Devatis à raison de 25 mg, réduire à 12.5 mg une fois par jour.

Arrêt du traitement

Le traitement par Eltrombopag Devatis doit être arrêté lors de l'arrêt du traitement antiviral. Une réaction excessive du taux plaquettaire ainsi que l'élévation de paramètres hépatiques peuvent nécessiter un arrêt de l'administration d'Eltrombopag Devatis (voir «Mises en garde et précautions»).

Chez les patients infectés par le VHC de génotype 1/4/6, il faut envisager un arrêt de l'administration d'Eltrombopag Devatis, indépendamment du choix de poursuivre ou non le traitement antiviral, si un patient n'a pas obtenu de réponse virologique (=diminution de la charge virale [ARN du VHC dans le sang] d'un facteur >100) au bout de 12 semaines. Si l'ARN du VHC est encore détectable au bout de 24 semaines de traitement, l'administration d'Eltrombopag Devatis doit être arrêtée (voir «Mises en garde et précautions»).

Groupes de patients particuliers

Enfants et adolescents

Chez les enfants de moins d'un an présentant un PTI existant depuis au moins 6 mois, Eltrombopag Devatis n'est pas recommandé en raison des données insuffisantes sur sa sécurité et son efficacité. La sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag dans le traitement des enfants et des adolescents présentant une thrombopénie dans le cas d'une infection chronique par le VHC existant depuis moins de 2 ans n'ont pas été démontrées à ce jour.

Il n'existe pour toutes les indications aucune donnée concernant les enfants et adolescents présentant une insuffisance de la fonction rénale ou hépatique. Aucune recommandation thérapeutique ne peut être fournie.

Patients âgés

Les données sur l'utilisation d'Eltrombopag Devatis chez les patients de plus de 65 ans sont limitées. Les études cliniques sur le PTI n'ont globalement pas révélé de différences cliniquement pertinentes concernant la sécurité de l'eltrombopag entre les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients plus jeunes. En revanche, chez les patients infectés par le VHC, des indices suggèrent que les effets indésirables graves sous Eltrombopag Devatis sont plus fréquents chez les patients âgés, en particulier les hémorragies gastro-intestinales (voir «Mises en garde et précautions»), et que l'efficacité est également limitée chez ce sous-groupe (voir «Propriétés/Effets»).

Patients adultes originaires de l'Asie

Le traitement initial par Eltrombopag Devatis doit être effectué à une dose de 25 mg une fois par jour chez les patients d'origine asiatique (tels que les Chinois, les Japonais, les Taïwanais ou les Coréens), y compris ceux présentant des troubles de la fonction hépatique (voir «Cinétique pour certains groupes de patients»).

Les ajustements ultérieurs de la posologie doivent être réalisés sous contrôle constant du taux plaquettaire selon les critères standard (tableau 1, tableau 2, tableau 3).

Patients adultes présentant une insuffisance rénale

Eltrombopag Devatis doit être utilisé avec précaution chez les patients adultes présentant des troubles de la fonction rénale. Vu l'absence d'expérience clinique chez ces patients, ils doivent faire l'objet d'une surveillance étroite.

Patients adultes présentant une insuffisance hépatique

Chez les patients adultes présentant un PTI et une cirrhose du foie, Eltrombopag Devatis doit être utilisé avec prudence et sous surveillance étroite, en espaçant les ajustements de la posologie d'au moins trois semaines (voir «Mises en garde et précautions»). Dans le cas d'un score de Child-Pugh ≥ 5 , la dose initiale d'Eltrombopag Devatis doit être réduite à 25 mg par jour.

Les patients adultes qui présentent une infection chronique par le VHC et des troubles de la fonction hépatique doivent recevoir la dose initiale standard de 25 mg une fois par jour. Les ajustements ultérieurs de la posologie doivent être réalisés sous contrôle continu du taux plaquettaire conformément aux critères standard (tableau 1, tableau 2, tableau 3) (voir également «Pharmacocinétique», «Cinétique pour certains groupes de patients»). Les patients ayant un score de Child-Pugh > 9 n'ont pas été examinés dans les études menées auprès de patients infectés par le VHC et de patients atteints de PTI.

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif eltrombopag ou à l'un des excipients du médicament.

Mises en garde et précautions

L'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag n'ont pas été établies à ce jour dans le cadre d'une utilisation dans d'autres situations de thrombopénie, comme la thrombopénie induite par la chimiothérapie ou le syndrome myélodysplasique (SMD).

Seules des données de sécurité limitées issues d'une étude ouverte existent de l'indication de l'AAS. En raison de l'exposition plus élevée dans cette indication, une apparition plus fréquente et/ou un degré de gravité plus élevé des effets indésirables décrits ci-après (notamment une hépatotoxicité et des événements thromboemboliques) ne sont pas exclus. Ceci vaut également de manière analogue pour les interactions médicamenteuses (voir «Interactions»).

Excipients revêtant un intérêt particulier

Sodium

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

Neutropénie de grade 4 (<500/ μ l) et suivi de la numération globulaire chez les patients pédiatriques atteints de PTI

Dans deux études contrôlées par placebo (PETIT et PETIT2) menées auprès de patients pédiatriques (âgés de 1 à 17 ans) présentant un PTI existant depuis au moins 6 mois, 3 cas (2.8%) de neutropénie de grade 4 (<500/ μ l) ont été constatés sous eltrombopag et 0 cas sous placebo. Un cas de pneumonie fongique est survenu. Des neutropénies de tous grades ont été trouvées chez 15.9% des patients sous eltrombopag et chez 10.0% des patients sous placebo. Durant le traitement de patients pédiatriques par eltrombopag, des contrôles de la numération globulaire (ainsi que des contrôles de numération globulaire supplémentaires en cas de fièvre) doivent être effectués régulièrement. Les patients et leurs parents doivent être informés qu'ils doivent immédiatement recevoir des soins médicaux ou se rendre à l'hôpital en cas de fièvre.

Décès de patients thrombopéniques souffrant d'hépatite C

Dans deux études contrôlées (ENABLE 1 et ENABLE 2) menées auprès de patients thrombopéniques souffrant d'hépatite C, les décès ont été plus fréquents sous eltrombopag chez les patients recevant un traitement antiviral à base de peginterféron, qui présentaient une infection par le VHC de génotype 1/4/6 et/ou des lésions hépatiques d'un stade avancé (score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) ≥ 10 , fibrose de stade FibroScan F3 ou F4, albumine <3.5 g/dl). Au total, 3% des patients sous eltrombopag et 2% des patients sous placebo sont décédés. Les décès étaient dus surtout à des décompensations hépatiques et à des hémorragies, y compris de varices œsophagiennes.

Troubles de la fonction hépatique et hépatotoxicité

L'eltrombopag inhibe UGT1A1 et OATP1B1, ce qui peut entraîner une hyperbilirubinémie indirecte. Le traitement par Eltrombopag Devatis peut conduire à des modifications des valeurs de laboratoire hépatobiliaires, à une hépatotoxicité grave et à des lésions hépatiques potentiellement mortelles. La prudence est de rigueur lors de l'administration d'Eltrombopag Devatis à des patients atteints d'affections hépatiques. Une surveillance des valeurs de laboratoire est obligatoire (voir ci-dessous).

Données cliniques

Dans des études cliniques sur l'eltrombopag, une augmentation des taux sériques d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de bilirubine indirecte a été observée. Celle-ci est survenue environ trois mois après le début du traitement. Après l'arrêt de l'eltrombopag, les modifications hépatiques étaient réversibles.

Patients atteints de PTI

Dans des études cliniques dans le cas d'un PTI existant depuis au moins 6 mois, cette augmentation était dans la plupart des cas légère (grade 1 à 2), réversible et non accompagnée de symptômes cliniquement pertinents qui auraient indiqué une insuffisance hépatique. Dans deux études contrôlées contre placebo menées chez des adultes atteints de PTI dont le diagnostic avait été posé depuis au moins 6 mois, une augmentation de l'ALAT a été observée chez 5.7% des patients sous eltrombopag et 4.0% des patients sous placebo.

Dans l'étude pédiatrique PETIT2, des taux d'ALAT accrus ≥ 3 x LSN sous eltrombopag ont été rapportés chez 4 patients sur 26 dans la cohorte 2 (6 à 11 ans) et chez 1 patient sur 14 dans la cohorte 3 (1 à 5 ans) par comparaison à 0 cas sous placebo. Dans la cohorte 1 (12 à 17 ans), aucun cas correspondant n'a été observé.

Des modifications des valeurs de laboratoire hépatobiliaires (patients présentant des événements qui répondaient au moins à un critère) ont été constatées dans les études pédiatriques sous eltrombopag chez 7.5% versus 2% des patients sous placebo, des événements hépatobiliaires chez 6.5% versus 0% des patients.

Patients atteints d'AAS

Dans l'étude ouverte portant sur l'AAS, une augmentation de l'ALAT sous eltrombopag a été rapportée chez 19% des patients.

Dans une étude clinique ouverte à un bras, menée auprès de patients atteints d'AAS non traités antérieurement par un traitement immunosuppresseur définitif et ayant reçu de l'eltrombopag en concomitance avec du SAL de cheval et de la ciclosporine, un taux d'ALAT ou d'ASAT de >3 x LSN avec un taux de bilirubine totale de >1.5 x LSN a été rapporté chez 40/92 patients. Aucune de ces augmentations n'a conduit à un arrêt du traitement.

Ajustement de la posologie

Chez les patients atteints de PTI, de VHC et d'AAS réfractaire, les taux sériques d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine doivent être déterminés avant le début du traitement par Eltrombopag Devatis, puis toutes les deux semaines pendant la phase d'ajustement de la posologie ainsi que mensuellement une fois la dose stable atteinte. Un taux accru de bilirubine totale doit être fractionné en bilirubine directe et indirecte. Si les paramètres hépatiques sont anormaux, les tests doivent être répétés dans les 3 à 5 jours. Si ces anomalies sont confirmées, les paramètres hépatiques sériques doivent être surveillés jusqu'à ce que les résultats redeviennent normaux, stables ou conformes aux taux initiaux enregistrés en début de traitement. L'administration d'Eltrombopag Devatis doit être arrêtée si les taux d'ALAT augmentent à ≥ 3 x LSN (limite supérieure de la normale) chez les patients présentant une fonction hépatique normale ou s'ils augmentent à ≥ 3 x la valeur initiale (ou à >5 x LSN si cette

valeur est inférieure) chez les patients présentant des élévations préexistantes des paramètres hépatiques et que cette augmentation:

- se poursuit ou
- persiste pendant 4 semaines ou
- est accompagnée d'une augmentation de la bilirubine directe ou
- est accompagnée de symptômes cliniques de lésion hépatique ou de signes évoquant une insuffisance hépatique.

Un syndrome de Gilbert doit être exclu avant le début du traitement (voir «Pharmacocinétique»).

Troubles de la fonction hépatique et décompensation hépatique chez les patients thrombocytopéniques souffrant d'hépatite C

Dans deux études cliniques contrôlées (ENABLE 1 et ENABLE 2) menées auprès de patients thrombopéniques souffrant d'hépatite C chronique, une décompensation hépatique chez les patients recevant un traitement antiviral à base de peginterféron avec un traitement concomitant par l'eltrombopag a été plus fréquemment observée que chez les patients recevant un traitement par placebo (13% versus 7%). Celle-ci était accompagnée de symptômes tels qu'ictère, ascite, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal et saignements variqueux œsophagiens, certains ayant une issue fatale.

Les patients déjà atteints initialement d'une affection hépatique avancée (albumine <3.5 g/dl, score MELD ≥10 et/ou score FibroScan/élastographique de F3 ou de F4) avaient un risque accru de décompensation hépatique et d'incident létal. Ces patients à risque doivent être surveillés attentivement quant aux signes d'une décompensation hépatique imminente. Les critères correspondants d'arrêt de l'administration d'Eltrombopag Devatis (voir «Posologie/Mode d'emploi») et des médicaments antiviraux (dans l'information professionnelle correspondante) doivent être respectés.

Complications thrombotiques/thromboemboliques et thromboses portales

En présence de taux plaquettaires supérieurs à la normale, il existe un risque de complications thromboemboliques. Le taux plaquettaire doit être étroitement contrôlé. Si le taux plaquettaire excède le taux visé, il faut réduire la dose ou interrompre le traitement.

Dans des études menées auprès de patients atteints de PTI, des événements thromboemboliques (ETE), tels que des thromboses veineuses profondes de la jambe, des embolies pulmonaires, des accidents ischémiques transitoires, des infarctus du myocarde, des accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou une suspicion de PRIND (déficit neurologique ischémique prolongé réversible) ont été observés chez 3.8% des patients.

Des événements thromboemboliques ont également été observés en présence de taux plaquettaires faibles ou normaux. Une prudence particulière est de rigueur lors de l'administration d'Eltrombopag Devatis à des patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolies (p.ex. facteur V Leiden, déficit en AT III, syndrome des antiphospholipides).

Chez les patients présentant un PTI et une insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5) et/ou une cirrhose hépatique, le traitement par l'eltrombopag est associé à un risque accru de thrombose portale. Chez cette population à risque, le bénéfice attendu doit être soigneusement soupesé par rapport au risque. Une prudence particulière est de rigueur dans le cas d'une utilisation éventuelle d'Eltrombopag Devatis chez des patients insuffisants hépatiques (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Effets indésirables»).

Eltrombopag Devatis n'est pas indiqué pour le traitement de la thrombopénie chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, qui doivent se soumettre à un traitement chirurgical. Dans une étude contrôlée menée auprès de cette population de patients (n=288), les patients ayant reçu 75 mg d'eltrombopag par jour pendant 14 jours avaient un risque accru de thrombose de la veine porte / d'événements thrombotiques. Chez les adultes présentant une maladie chronique du foie, des ETE ont été observés sous eltrombopag chez 4% (tous au niveau de la circulation portale) et sous placebo chez 1% des patients (1 ETE dans la circulation portale, 1 infarctus du myocarde). Cinq des patients traités par l'eltrombopag ont subi leur ETE dans les 14 jours suivant l'arrêt du traitement par eltrombopag, en présence d'un taux plaquettaire $>200\ 000/\mu\text{l}$.

Dans deux études contrôlées (ENABLE 1 et ENABLE 2) menées auprès de patients thrombopéniques souffrant d'hépatite C, on a observé des ETE, le plus souvent des thromboses portales, chez 3% dans le groupe avec une administration concomitante d'eltrombopag versus 1% dans le groupe placebo pendant le traitement antiviral à base de peginterféron.

Hémorragies gastro-intestinales chez les patients thrombopéniques souffrant d'hépatite C

Chez les patients sous traitement antiviral à base de peginterféron, des hémorragies gastro-intestinales sévères, parfois à issue létale, ont été observées dans le cadre du traitement par l'eltrombopag. Les patients doivent être surveillés étroitement à ce sujet.

Hémorragies après l'arrêt de l'eltrombopag

Après l'arrêt de l'eltrombopag dans le cas de PTI et du VHC, le taux plaquettaire revient au taux initial dans les deux semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque d'hémorragies et peut dans certains cas entraîner une hémorragie. Le taux plaquettaire doit être contrôlé à intervalles hebdomadaires pendant quatre semaines après l'arrêt d'Eltrombopag Devatis.

Allongement de l'intervalle QT

Dans deux études cliniques contrôlées (ENABLE 1 et ENABLE 2) menées auprès de patients thrombocytopéniques souffrant d'hépatite C, des intervalles QT dépassant 500 ms ont été observés plus souvent sous eltrombopag que sous placebo (13/955 versus 2/484). Un allongement du QT peut conduire à un risque accru d'arythmies ventriculaires (y compris torsades de pointe) et d'arrêt cardiaque.

L'ampleur de l'allongement du QT augmente avec la dose. Chez les patients ayant une anémie aplasique sévère, des allongements du QT pertinents d'un point de vue clinique ne sont pas exclus du fait de l'exposition plus élevée par comparaison avec des sujets sains et des patients dans d'autres indications (voir «Pharmacocinétique») ainsi qu'en raison des nombreuses comédications. Il faut donc toujours administrer la plus faible dose efficace. Des contrôles par ECG avec vérification de l'intervalle QT doivent être réalisés avant l'administration de la première dose d'Eltrombopag Devatis et lorsque l'état d'équilibre est atteint (au bout de 3 à 4 semaines), après la première dose et après chaque augmentation de la dose. Des contrôles étroits des électrolytes en question sont également indiqués. En cas de la survenue d'allongements du QT, la dose doit être réduite ou Eltrombopag Devatis doit être arrêté. La prudence est de rigueur chez les patients présentant des facteurs de risques supplémentaires d'arythmies, c'est-à-dire des troubles électrolytiques (tels qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie), un syndrome du QT long (congénital ou acquis), une bradycardie prononcée, chez les patients ayant subi récemment un infarctus aigu du myocarde ou présentant une insuffisance cardiaque non compensée, ainsi que dans le cas d'un traitement concomitant avec des médicaments causant un allongement de l'intervalle QT ou associés à des tachycardies ventriculaires atypiques. Ceci inclut en particulier certains antiarythmiques (p.ex. quinidine, disopyramide, amiodarone), certains agents antimicrobiens (p.ex. macrolides, quinolones, antifongiques triazolés), la méthadone, certains antihistaminiques, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des neuroleptiques. Des troubles électrolytiques tels qu'une hypokaliémie ou une hypomagnésémie doivent être corrigés avant que le traitement par Eltrombopag Devatis ne soit initié.

Maladies malignes et progression de tumeurs

Il n'est pas exclu que les agonistes du récepteur de la TPO puissent favoriser la progression de cancers hématologiques (p.ex. d'un SMD ou d'une LAM). Eltrombopag Devatis n'est pas indiqué dans le traitement d'une thrombopénie associée à un SMD. Dans une étude randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo menée auprès de patients adultes atteints de SMD, des cas de progression du SMD en LAM ont été plus fréquemment observés sous eltrombopag que sous placebo (12% vs 6%). La mortalité totale était également plus élevée sous eltrombopag que sous

placebo (32% vs 29%). En raison de ces désavantages numériques pour l'eltrombopag et du manque d'efficacité concernant l'élévation du taux plaquettaire, cette étude a été arrêtée prématurément.

Cataracte

Des cataractes ont été observées dans des études de toxicologie (voir «Données précliniques») réalisées avec l'eltrombopag chez des rongeurs.

Dans des études contrôlées menées auprès de patients thrombopéniques infectés par le VHC, qui étaient traités à base d'interféron (n=1 439), des cas d'apparition d'une cataracte ou d'une progression d'une cataracte préexistante ont été rapportés chez 8% des patients sous eltrombopag versus 5% des patients sous placebo.

Dans les deux études (PETIT1 et PETIT2) menées auprès de patients pédiatriques souffrant de PTI, une cataracte a été observée chez 1.2% de tous les patients sous eltrombopag (1 cataracte dans l'étude en double aveugle et 1 cataracte dans la phase ouverte de l'étude). Les deux patients avaient été traités préalablement par des corticostéroïdes administrés par voie systémique.

Une surveillance ophtalmologique de routine afin d'exclure une cataracte est recommandée. Chez les enfants et adolescents sous traitement par eltrombopag, des examens à la lampe à fente doivent être effectués régulièrement.

Aberrations cytogénétiques, SMD et LAM chez les patients atteints d'AAS

Chez les patients atteints d'AAS, des anomalies cytogénétiques accompagnées d'un risque de progression en SMD ou en LAM peuvent survenir. Il n'est pas possible, sur la base des données disponibles, d'évaluer de façon fiable si l'eltrombopag augmente aussi le risque d'anomalies cytogénétiques chez les patients atteints d'AAS. Dans l'étude clinique de phase II avec eltrombopag dans l'AAS, on a observé la survenue de nouvelles anomalies cytogénétiques chez 8 patients sur 43, dont 5 patients ayant un pronostic défavorable de monosomie 7. Le délai médian d'apparition d'une anomalie cytogénétique était de 2.9 mois.

Dans l'étude clinique de phase II avec eltrombopag dans l'AAS, un SMD a été diagnostiqué chez 3 patients sur 43. Le délai médian entre le début du traitement par eltrombopag et le diagnostic était de 3 mois.

Il est conseillé aux patients atteints d'AAS réfractaires à un traitement immunosuppresseur ou ayant été lourdement prétraités par des immunosuppresseurs de se soumettre à un examen cytogénétique de moelle osseuse prélevée par aspiration avant le début d'un traitement par Eltrombopag Devatis, après 3 mois de traitement ainsi que 6 mois après l'arrêt.

Un SMD préexistant et une forme héréditaire d'AAS doivent être exclus avant le traitement par Eltrombopag Devatis.

Exposition plus élevée chez les patients atteints d'AAS

Les données pharmacocinétiques de 23 patients atteints d'AAS indiquent que l'exposition normalisée en fonction de la dose chez ces patients est plus haute que dans d'autres indications. Sur la base de ces données limitées, on ne peut exclure un risque accru d'événements indésirables graves rares, incluant hépatotoxicité, cardiotoxicité, allongement du QT et réactions d'hypersensibilité.

Interactions

In vitro, l'eltrombopag est un substrat du CYP1A2 et du CYP2C8 ainsi qu'un inhibiteur du CYP2C9 et du CYP2C8.

In vitro, l'eltrombopag est un inhibiteur de plusieurs enzymes UGT. En cas d'associations de médicaments qui sont éliminés par glucuronoconjugaison, la prudence est de rigueur.

Des études *in vitro* ont montré que l'eltrombopag n'est pas un substrat, mais un inhibiteur de la protéine de transport des anions organiques OATP1B1.

Par ailleurs, l'eltrombopag est un substrat et un inhibiteur de la BCRP (Breast Cancer Resistance Protein [protéine de résistance du cancer du sein]), mais pas un substrat de la glycoprotéine P. Toutefois, en cas de comédication avec des substrats de la glycoprotéine P, la prudence est de rigueur.

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag

Ciclosporine (inhibiteur de la BCRP):

Lors de l'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag avec 200 mg de ciclosporine, la $C_{\max}$ et l' $ASC_{(0-\text{inf})}$ de l'eltrombopag étaient réduites de 25% (IC à 90%: 15%; 35%) et de 18% (IC à 90%: 8%; 28%), respectivement. Lors de l'administration avec 600 mg de ciclosporine, la réduction correspondante était de 39% (IC à 90%: 30%; 47%) et de 24% (IC à 90%: 14%; 32%), respectivement.

Cette diminution de l'exposition n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Au cours du traitement, un ajustement de la posologie de l'eltrombopag basé sur le taux plaquettaire du patient est autorisé (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Lorsque l'eltrombopag est administré avec la ciclosporine, le taux plaquettaire doit être contrôlé au moins une fois par semaine pendant deux à trois semaines. Le cas échéant, la dose d'eltrombopag doit être augmentée en fonction du taux plaquettaire.

Lopinavir/ritonavir:

Chez les sujets sains, l'administration concomitante d'une dose unique de 100 mg d'eltrombopag et de plusieurs doses de LPV/RTV 400/100 mg deux fois par jour a conduit à une réduction de l' $ASC_{(0-\text{inf})}$ de l'eltrombopag dans le plasma de 17% (IC à 90%: 6.6%; 26.6%). Au début ou à la fin du traitement

par lopinavir/ritonavir, les taux plaquettaires doivent être contrôlés au moins une fois par semaine pendant 2 à 3 semaines.

Inhibiteurs de protéases du VHC:

Chez les sujets sains, l'administration concomitante de doses répétées de 800 mg de bocéprévir Q8h ou de 750 mg de télaprévir Q8h accompagnée d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag n'a pas entraîné de modification cliniquement pertinente de l'exposition plasmatique à l'eltrombopag.

Inhibiteurs et activateurs du CYP1A2 et du CYP2C8:

L'eltrombopag est métabolisé entre autres avec la participation de CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 et UGT1A3. Une influence cliniquement pertinente de médicaments induisant ou inhibant certains de ces enzymes sur les concentrations plasmatiques d'eltrombopag est peu probable. Des médicaments qui influencent en même temps plusieurs de ces voies métaboliques peuvent par contre abaisser la concentration d'eltrombopag (p.ex. la rifampicine) ou l'augmenter (p.ex. la fluvoxamine).

Cotrimoxazole:

Le triméthoprim étant un inhibiteur du CYP2C8, une interaction entre l'eltrombopag et le cotrimoxazole ne peut pas être exclue. La prudence est de rigueur lorsque l'eltrombopag est utilisé en même temps que le cotrimoxazole.

Cations polyvalents (chélation):

L'eltrombopag chélate les cations polyvalents tels que l'aluminium, le calcium, le fer, le magnésium, le sélénium et le zinc (voir «Pharmacocinétique»). L'administration d'une dose unique de 75 mg d'eltrombopag avec un antiacide qui contient des cations polyvalents (1 524 mg d'hydroxyde d'aluminium et 1 425 mg de carbonate de magnésium) a conduit à une diminution de la C_{max} et de l' $ASC_{(0-inf)}$ de l'eltrombopag de respectivement 70%. Afin d'éviter une diminution pertinente de l'absorption de l'eltrombopag, l'eltrombopag doit être administré au moins deux heures avant ou au plus tôt quatre heures après avoir ingéré des antiacides, des produits laitiers ou des compléments minéraux contenant des cations polyvalents (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Influence de l'eltrombopag sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Statines:

Lors d'une administration concomitante d'eltrombopag et de rosuvastatine, l'exposition à la rosuvastatine était accrue. Ceci s'applique éventuellement aussi à d'autres statines. Lors d'une administration concomitante d'eltrombopag et de statines, il est donc recommandé de réduire la dose de statine de 50%, et le patient doit être étroitement surveillé.

Inhibiteurs de la protéase du VHC:

L'administration concomitante d'une dose unique de 200 mg d'eltrombopag et de 750 mg de télaprévir Q8h n'a pas entraîné de modifications de l'exposition au télaprévir chez des sujets sains. Toutefois, ces données ne permettent que de manière partielle une extrapolation à la situation des patients infectés par le VHC. Aucune information concernant l'influence sur l'exposition au bocéprévir n'est disponible.

Lopinavir/ritonavir:

Les concentrations plasmatiques du lopinavir et du ritonavir n'ont pas été influencées par l'administration concomitante d'eltrombopag (100 mg).

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer / contraception chez les hommes et les femmes:

Eltrombopag Devatis n'est pas recommandé sans contraception chez les femmes en âge de procréer.

Grossesse

Les effets de l'eltrombopag chez la femme enceinte sont inconnus. Des essais expérimentaux menés sur des animaux ont montré une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. (voir «Données précliniques»). L'utilisation d'Eltrombopag Devatis pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Allaitement

On ignore si l'eltrombopag ou ses métabolites passent dans le lait maternel humain. Des essais sur des rats indiquent que l'eltrombopag passe probablement dans le lait maternel (voir «Données précliniques»). Il est donc recommandé d'arrêter l'allaitement avant de commencer le traitement.

Fertilité

La fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée dans la plage d'exposition thérapeutique humaine. Il n'est toutefois pas possible d'exclure un risque pour l'homme (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude n'a été réalisée sur les effets de l'eltrombopag sur l'aptitude à la conduite ou l'utilisation de machines. La pharmacologie et le profil des effets secondaires du médicament ne suggèrent pas d'effets défavorables sur de telles activités. Lors de l'appréciation de l'aptitude du patient à exercer

des tâches exigeant du jugement, des capacités motrices et des capacités cognitives, on tiendra compte de l'état clinique du patient et du profil de sécurité de l'eltrombopag.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous chacun séparément pour les différentes indications. Il est à noter que l'apparition d'effets indésirables qui n'ont été observés dans les études cliniques que dans une indication ne peut pas être exclue dans les autres indications. Ceci est particulièrement valable pour l'indication de l'AAS, seules des données d'études limitées étant ici disponibles.

Les effets indésirables graves les plus fréquents qui ont été observés chez les adultes dans les études sur le PTI et le VHC étaient une hépatotoxicité et des événements thromboemboliques.

Les effets indésirables sont énumérés ci-après conformément à la classification MedDRA et conformément aux catégories de fréquence suivantes: Très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rares ($< 1/10\ 000$).

Patients adultes avec un PTI existant depuis au moins 6 mois

Les indications suivantes sont basées sur les données regroupées de 3 études en double aveugle, contrôlées contre placebo, et de 3 études ouvertes et non contrôlées dans l'indication du PTI, dans lesquelles 763 patients adultes en tout étaient exposés à l'eltrombopag, avec une durée médiane d'exposition de 304 jours (max. 898 jours).

(en ce qui concerne la sécurité dans la population pédiatrique, voir ci-dessous)

Infections et infestations

Fréquents: grippe, pharyngite, sinusite, pneumonie, herpès bucco-pharyngé, angine.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Occasionnels: carcinome rectosigmoïdien.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Fréquents: anémie, thrombopénie, leucocytose, éosinophilie, leucopénie.

Occasionnels: nombre accru de granulocytes à noyau non segmenté, taux plaquettaire accru, taux accru d'hémoglobine, anémie hémolytique, anisocytose, myélocytose, détection de myélocytes.

Affections du système immunitaire

Occasionnels: réactions d'hypersensibilité (p.ex. gonflement du visage).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: hypokaliémie, hyperuricémie.

Occasionnels: prise de poids, hypocalcémie, anorexie, goutte, augmentation des protéines totales, augmentation de l'albumine sérique, appétit accru, albumine sérique diminuée.

Affections psychiatriques

Fréquents: insomnie (et autres troubles du sommeil), états anxieux, dépressions.

Occasionnels: changement d'humeur, apathie, tristesse.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (24%).

Fréquents: vertige, paresthésies, migraine (y compris cas avec aura), hypoesthésies, somnolence.

Occasionnels: dysgueusie, tremblement, hémiparésie, troubles de l'équilibre, dysesthésie, neuropathie périphérique, troubles de la parole.

Affections oculaires

Fréquents: cataracte, vision trouble, hémorragies conjonctivales, douleurs oculaires, sécheresse oculaire, acuité visuelle réduite.

Occasionnels: larmoiement accru, blépharite, hémorragie rétinienne, cataracte corticale, astigmatisme, épithéliopathie pigmentaire rétinienne, kératoconjonctivite sèche.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Occasionnels: douleurs dans les oreilles.

Affections cardiaques

Occasionnels: tachycardie, infarctus aigu du myocarde, troubles cardiovasculaires, palpitations, tachycardie sinusale, allongement de l'intervalle QT.

Affections vasculaires

Fréquents: hypertension, hématomes, bouffées de chaleur, événements thromboemboliques (tels que thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire), microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë.

Occasionnels: thrombophlébite superficielle, cyanose.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: épistaxis.

Occasionnels: apnée du sommeil, infarctus pulmonaire, troubles nasaux, formation de vésicules oropharyngées, troubles des sinus paranasaux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: diarrhée (13%), nausées (11%).

Fréquents: vomissements, troubles de l'abdomen supérieur, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, saignements gingivaux, hémorragies buccales, hémorroïdes, troubles abdominaux, flatulence.

Occasionnels: bouche sèche, selles de couleur anormale, glossodynie, selles fréquentes, hématurie, gêne buccale, tension de la paroi abdominale.

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Très fréquents: augmentation de l'ALAT (11%).

Fréquents: augmentation de l'ASAT, phosphatase alcaline augmentée, hyperbilirubinémie, fonction hépatique anormale.

Occasionnels: lésion hépatique induite par des médicaments, hépatite, cholestase, lésion hépatique. Une augmentation simultanée des taux d'ALAT et d'ASAT a été rarement observée.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: rash cutané, prurit, alopecie, pétéchies, hyperhidrose, urticaire.

Occasionnels: saignements de la peau, prurit généralisé, dyschromie cutanée, érythème, desquamation, dermatose, mélanose, troubles pigmentaires.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: arthralgies (12%), douleurs dorsales (11%).

Fréquents: douleurs dans les extrémités, myalgie, douleurs musculo-squelettiques (y compris douleurs musculo-squelettiques thoraciques), crampes musculaires, douleurs osseuses.

Occasionnels: faiblesse musculaire, sensation de lourdeur.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: microangiopathie thrombotique avec insuffisance rénale aiguë, leucocyturie.

Occasionnels: protéinurie, taux élevés de créatinine sérique, insuffisance rénale, rapport protéine/créatinine urinaire élevé, nycturie, taux élevé d'urée dans le sang, pH de l'urine augmenté, néphropathie lupique.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (12%).

Fréquents: fièvre, maladie grippale, oedème périphérique, asthénie, douleurs, douleurs thoraciques (d'origine non cardiaque).

Occasionnels: malaise, inflammation muqueuse, sueurs nocturnes, agitation intérieure, troubles indéterminés, inflammations de plaies, sensation de corps étranger.

Patients pédiatriques atteints de PTI

La sécurité de l'eltrombopag a été examinée dans deux études en double aveugle avec une phase finale ouverte menée chez des patients pédiatriques atteints de PTI préalablement traités à partir de l'âge de 1 an (voir «Propriétés/Effets»). En tout, n=171 enfants et adolescents ont été exposés à l'eltrombopag. Les données indiquées ci-après proviennent de la phase d'étude randomisée; de plus, des événements pertinents de la phase ouverte des deux études ont été pris en compte. Les effets indésirables les plus fréquents dans cette population étaient des infections des voies aériennes supérieures, des douleurs abdominales et des modifications hématologiques.

Infections et infestations

Très fréquents: infections des voies aériennes supérieures (26%), rhinopharyngite (16%).

Fréquents: infections opportunistes (telles que p.ex. pneumonie fongique), pneumonie, abcès sous-cutanés.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: anémie (24%), lymphopénie (22%), neutropénie (16%).

Fréquents: neutropénie de grade 4 (c.-à-d. $<500/\mu\text{l}$).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: appétit réduit, carence en vitamine D.

Affections oculaires

Fréquents: cataracte (en tenant compte aussi bien de la phase en double aveugle que de la phase ouverte des études).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: toux (14%).

Fréquents: douleurs dans la cavité buccale et dans le pharynx, rhinorrhée.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: douleurs abdominales (18%).

Fréquents: diarrhée, douleurs dentaires.

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Fréquents: augmentation de l'alanine aminotransférase à $\geq 3 \times$ LNS, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation de la bilirubine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: rash cutané.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: pyrexie (18%).

L'eltrombopag associé à un traitement antiviral à base de peginterféron / ribavirine chez les patients adultes atteints d'une infection par le VHC

Les indications suivantes sont basées sur les données regroupées de deux études en double aveugle, contrôlées contre placebo, dans lesquelles $n=1\,520$ patients en tout ont été exposés à l'eltrombopag. La durée d'exposition était de 1 à 365 jours (médiane: 182 jours).

Infections et infestations

Fréquents: infections urinaires, rhinopharyngite, infection des voies aériennes supérieures, grippe, bronchite, herpès buccal.

Occasionnels: gastro-entérite, pharyngite.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

Fréquents: tumeurs malignes du foie.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: anémie (31%).

Fréquents: leucopénie, neutropénie, lymphopénie, INR accru, augmentation du temps de céphaline activée, anémie hémolytique.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: appétit diminué (14%).

Fréquents: perte de poids, hyperglycémie, albumine sérique diminuée.

Affections psychiatriques

Fréquents: dépression, états anxieux, trouble du sommeil.

Occasionnels: confusion mentale, agitation.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (22%).

Fréquents: sensation de vertiges, vertige, difficultés de concentration, dysgueusie, léthargie, encéphalopathie hépatique, amnésie, paresthésies.

Affections oculaires

Fréquents: cataracte, exsudats rétinien, sécheresse oculaire.

Occasionnels: ictère scléral, saignement rétinien.

Affections cardiaques

Fréquents: palpitations.

Occasionnels: allongement de l'intervalle QT.

Affections vasculaires

Fréquents: événements thromboemboliques (notamment thrombose de la veine porte).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: toux (12%; partiellement productive).

Fréquents: dyspnée (y compris dyspnée d'effort), douleurs oropharyngées.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (18%), diarrhée (16%).

Fréquents: vomissements, douleurs abdominales, ascite, dyspepsie, bouche sèche, constipation, douleurs dentaires, stomatite, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes, autres gênes abdominales.

Occasionnels: gastrite, stomatite aphteuse, varices œsophagiennes avec saignement, ballonnement.

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Fréquents: hyperbilirubinémie, lésion hépatique induite par des médicaments, ictère.

Occasionnels: insuffisance hépatique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: prurit (12%).

Fréquents: rash cutané, peau sèche, eczéma, rash cutané prurigineux, hyperhidrose, érythème, prurit généralisé, alopecie.

Occasionnels: lésions de la peau.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: myalgies (11%).

Fréquents: arthralgies, crampes musculaires, douleurs dorsales, douleurs dans les extrémités, douleurs musculo-squelettiques, douleurs osseuses.

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: dysurie.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: pyrexie (26%), fatigue (25%), symptômes pseudo-grippaux (16%), asthénie (13%), frissons (12%).

Fréquents: irritabilité, douleurs, malaise, douleurs thoraciques d'origine non cardiaque, œdèmes.

Occasionnels: sueurs nocturnes, troubles thoraciques.

Population atteinte d'AAS non traitée antérieurement par un traitement immunosuppresseur définitif

La sécurité de l'eltrombopag en association avec le sérum anti-lymphocytaire (SAL) de cheval et la ciclosporine chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère, n'ayant pas reçu auparavant de traitement immunosuppresseur définitif (c'est-à-dire un traitement par du SAL de cheval, de l'alemtuzumab ou du cyclophosphamide à haute dose) a été étudiée dans une étude de cohorte séquentielle à un bras. En tout, 154 patients ont été admis dans cette étude et 153 patients ont été traités, parmi lesquels 92 patients ont été admis dans la cohorte dans laquelle l'eltrombopag, le SAL de cheval et la ciclosporine ont été initiés simultanément à la dose recommandée et selon le calendrier recommandé (le schéma de la cohorte 3 de l'étude): eltrombopag jusqu'à 150 mg une fois par jour du jour 1 jusqu'au mois 6 (J1-M6) en association avec le SAL de cheval aux jours 1 à 4 et la ciclosporine pour 6 mois, suivi d'une faible dose de ciclosporine (dose d'entretien) pour 18 mois supplémentaires chez les patients obtenant une réponse hématologique après 6 mois. La durée médiane de l'exposition à l'eltrombopag dans cette cohorte était de 183 jours, 83.7% des patients ayant été exposés sur une période de >12 semaines. Un résumé du profil de sécurité est inclus sous «Mises en garde et précautions».

Le seul effet indésirable médicamenteux en rapport avec l'eltrombopag qui a été signalé chez les patients atteints d'AAS, qui n'avaient pas encore reçu de traitement immunosuppresseur définitif et qui n'a pas été signalé avant dans le groupe de la population étudiée de patients atteints d'AAS réfractaire est un changement de couleur de la peau incluant une hyperpigmentation (5.4%). Chez les patients atteints d'AAS, qui n'avaient pas encore reçu de traitement immunosuppresseur définitif, une augmentation de la bilirubine dans le sang (17.4%) a plus fréquemment été signalée que dans la population étudiée de personnes atteintes d'AAS réfractaire.

De nouvelles modifications des résultats d'analyse ou des modifications des résultats d'analyse se dégradant en ce qui concerne la fonction hépatique (CTCAE de grades 3 et 4) dans la cohorte J1-M6

avec l'eltrombopag étaient respectivement de 15.2% et 2.2% pour l'ASAT, de 26.4% et 4.3% pour l'ALAT et de 12.1% et 1.1% pour la bilirubine.

Patients pédiatriques

L'évaluation de la sécurité de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques âgés de 2 à 17 ans est basée sur 37 patients qui ont été admis dans l'étude de cohorte séquentielle à un bras: 2 patients âgés de 2 à 5 ans, 12 patients âgés de 6 à 11 ans et 23 patients âgés de 12 à 17 ans. Le profil de sécurité chez les patients pédiatriques était conforme au profil de sécurité observé dans la population totale.

Anomalies cytogénétiques

Dans l'étude à un bras menée auprès de patients atteints d'AAS, qui n'avaient pas encore reçu de traitement immunosuppresseur définitif, des échantillons de moelle osseuse prélevés par aspiration chez ces patients ont été examinés quant à la présence d'anomalies cytogénétiques. Dans la totalité de l'étude, et en considérant toutes les cohortes, il y a eu une évolution cytogénétique clonale chez 15 patients sur 153 (10%). 7 patients ont présenté une perte du chromosome 7, survenue dans les 6.1 mois chez 6 d'entre eux. 4 patients ont présenté des anomalies chromosomiques dont la signification n'était pas claire, et 3 patients ont présenté une délétion du chromosome 13, qui est considérée comme un bon facteur pronostique dans le cas de l'anémie aplasique, et 1 patient a subi un examen de suivi de la moelle osseuse après 5 ans avec des caractéristiques de dysplasie avec une hypercellularité faisant craindre l'éventuel développement d'un SMD. Dans la cohorte J1-M6 avec l'eltrombopag, une nouvelle modification cytogénétique a été signalée chez 7 patients, dont 4 étaient la perte du chromosome 7; les 4 cas sont survenus en l'espace de 6.1 mois. Il n'est pas clair si ces résultats sont imputables à la maladie sous-jacente, au traitement immunosuppresseur et/ou au traitement par l'eltrombopag.

Population étudiée de personnes atteintes d'AAS réfractaires

La sécurité de l'eltrombopag chez les patients atteints d'anémie aplasique sévère a été examinée dans le cadre d'une étude ouverte non contrôlée (n=43), dans laquelle 11 et 7 patients respectivement ont reçu de l'eltrombopag pendant plus de 6 ou plus de 12 mois, avec une durée maximale de 39 mois. La durée médiane sous le traitement étudié était de 3.6 mois.

Affections psychiatriques

Très fréquents: insomnie (12%).

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (21%), vertiges (14%).

Affections oculaires

Fréquents: cataracte.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très fréquents: toux (23%), douleur oropharyngée (14%), rhinorrhée (12%).

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (33%), diarrhée (21%), douleurs abdominales (12%).

Affections du foie et de la vésicule biliaire

Très fréquents: taux de transaminases augmentés (12%).

Fréquents: hyperbilirubinémie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: rash cutané, dermite exfoliative, érythème polymorphe.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Très fréquents: douleurs dans les extrémités (19%), arthralgies (12%), spasmes musculaires (12%).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (30%), pyrexie (14%), frissons (12%).

Dans l'étude sur l'AAS, des échantillons de moelle osseuse prélevés par aspiration chez les patients ont été analysés quant à la présence d'anomalies cytogénétiques. Chez sept patients, de nouvelles anomalies cytogénétiques ont été trouvées, dont des modifications sur le chromosome 7 chez 5 patients.

Expériences après l'autorisation de mise sur le marché

Les effets indésirables suivants ont été rapportés après l'autorisation de mise sur le marché de l'eltrombopag. Ils comportent des rapports spontanés ainsi que des événements indésirables graves issus de registres et d'études réalisées après l'autorisation de mise sur le marché (y compris celles portant sur des indications non autorisées). Une fréquence exacte ne peut pas être indiquée pour ces effets indésirables.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Progression en LAM chez des patients atteints de syndrome myélodysplasique.

Affections de la peau

Des colorations réversibles de la peau, telles qu'une hyperpigmentation ou une coloration jaune, ont été observées chez les patients prenant des doses d'eltrombopag supérieures à 100 mg par jour. Ces observations proviennent principalement des indications qui nécessitent une dose élevée d'eltrombopag (telles que l'AAS).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Dans le cadre des études cliniques, un cas de surdosage a été rapporté chez un patient ayant pris 5 000 mg d'eltrombopag. Les effets indésirables rapportés ont englobé de légers rashs cutanés, une bradycardie transitoire, de la fatigue et une augmentation des transaminases. Les valeurs hépatiques mesurées entre le 2^e et le 18^e jour suivant la prise ont atteint des pics de 1.6 fois (ASAT), de 3.9 fois (ALAT) et de 2.4 fois (bilirubine totale) la limite supérieure de la normale. Le taux plaquettaire maximal était de 929 000/ μ l. Tous les effets indésirables ont été entièrement réversibles après l'arrêt de l'eltrombopag.

Dans le cas d'un surdosage, le taux plaquettaire peut augmenter de façon excessive, ce qui peut entraîner des complications thromboemboliques. On envisagera donc chez les patients ayant pris une surdose l'administration orale d'une préparation contenant des cations métalliques, par exemple une préparation à base de calcium, d'aluminium ou de magnésium, pour chélater l'eltrombopag et en réduire ainsi l'absorption. Le taux plaquettaire doit être surveillé de près. Le traitement par Eltrombopag Devatis doit ensuite être repris conformément aux recommandations concernant la posologie et le mode d'emploi (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

L'eltrombopag n'étant excrété qu'en faibles quantités par voie rénale et étant en majeure partie lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse n'est sans doute pas une méthode efficace pour accélérer l'élimination de l'eltrombopag.

Propriétés/Effets

Code ATC

B02BX05

Mécanisme d'action

L'eltrombopag olamine est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R), qui est administré par voie orale. Il a un faible poids moléculaire de 564.65. L'eltrombopag est pratiquement insoluble dans une solution tampon aqueuse dont le pH est compris entre 1 et 7.4. Il n'est que difficilement soluble dans l'eau.

La thrombopoïétine (TPO) est la plus importante des cytokines impliquées dans la régulation de la mégacaryopoïèse et dans la production plaquettaire. Elle est le ligand endogène du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R).

L'eltrombopag interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain et initie des cascades de signalisation similaires, mais non identiques, à celles déclenchées par la thrombopoïétine endogène (TPO), induisant la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices de la moelle osseuse.

Pharmacodynamique

L'eltrombopag se distingue de la TPO en ce qui concerne ses effets sur l'agrégation plaquettaire. Contrairement à la TPO, l'eltrombopag ne provoque pas chez l'homme une agrégation plaquettaire induite par l'adénosine diphosphate (ADP) et n'induit pas une expression de sélectine P.

L'eltrombopag n'est pas un antagoniste de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP ou par le collagène.

Efficacité clinique

Purpura thrombopénique auto-immun (idiopathique) (PTI)

Population de patients adultes

La sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag chez des patients adultes déjà traités antérieurement pour un PTI ont été évaluées dans deux études randomisées, réalisées en double aveugle avec contrôle contre placebo (TRA102537 RAISE et TRA100773B) et dans deux études ouvertes (REPEAT TRA108057 et EXTEND TRA105325).

Études en double aveugle avec contrôle contre placebo

Dans l'étude TRA102537 (RAISE), 197 patients ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir de l'eltrombopag (n=135) ou un placebo (n=62) et traités pendant une période allant jusqu'à 6 mois.

L'eltrombopag a été significativement plus efficace que le placebo en ce qui concerne le critère d'évaluation principal, défini comme l'obtention d'un taux plaquettaire compris entre 50 000/μl et 400 000/μl (odds ratio [OR]: 8.2 [IC à 99%: 3.59; 18.73], p<0.001). Dans le groupe traité par

eltrombopag, le taux plaquettaire médian a été maintenu au-dessus de 50 000/ μ l à toutes les dates d'examen à partir du jour 15 durant le traitement, tandis que le taux plaquettaire médian dans le groupe sous placebo est resté à <30 000/ μ l pendant la même période de l'étude.

Au début de l'étude, des hémorragies cliniquement pertinentes (grades OMS de 2 à 4) ont été rapportées chez 28% des patients du groupe sous placebo et chez 22% des patients du groupe traité par l'eltrombopag. La proportion des patients avec survenue d'hémorragies (grades 1 à 4) ou d'hémorragies cliniquement significatives (grades 2 à 4) a baissé d'environ 50% dans le groupe sous eltrombopag au cours de la période de traitement de six mois.

Les traitements concomitants pour le PTI ont pu être réduits ou arrêtés chez 59% des patients sous eltrombopag, par rapport à 32% des patients sous placebo ($p < 0.016$).

Un traitement d'urgence a été significativement plus rarement nécessaire sous eltrombopag que sous placebo (19% vs 40%; $p = 0.001$).

Dans l'étude TRA100773B, 114 patients déjà traités antérieurement pour un PTI et présentant un taux plaquettaire <30 000/ μ l ont été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir de l'eltrombopag ($n = 76$) ou un placebo ($n = 38$). La réponse au traitement était définie comme l'augmentation d'un taux plaquettaire à $\geq 50 000/\mu$ l au jour 43.

Sous eltrombopag, 59% des patients ont répondu au traitement, comparé à 16% sous placebo (OR 9.6 [IC à 95%: 3.31; 27.86] $p < 0.001$). Au début de l'étude, 61% des patients du groupe traité par l'eltrombopag et 66% des patients du groupe traité par placebo ont indiqué avoir eu des événements hémorragiques (grades 1 à 4). Jusqu'au jour 43, des hémorragies se sont produites chez 39% des patients du groupe traité par l'eltrombopag, par rapport à 60% des patients sous placebo (IC à 95%: 0.26; 0.83, $p = 0.021$).

Études ouvertes non contrôlées

Dans l'étude TRA108057 (REPEAT), 65 patients souffrant d'un PTI ont été traités de façon intermittente à l'eltrombopag. Ils ont reçu des cycles de traitement pouvant durer jusqu'à 6 semaines, interrompus par des phases de 4 semaines sans traitement.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était défini comme le pourcentage de patients qui, parmi ceux qui ont répondu au 1^{er} cycle de traitement, ont atteint au cours du 2^e ou 3^e cycle un taux plaquettaire $\geq 50 000/\mu$ l et au moins deux fois plus élevé que le taux initial.

Sur les 65 patients inclus au total, 52 ont répondu au 1^{er} cycle de traitement et parmi ceux-ci 45 ont également répondu à l'eltrombopag dans le cadre du deuxième ou troisième cycle de traitement.

Dans chaque cycle individuel, aussi bien la totalité des hémorragies (grades OMS de 1 à 4) que les hémorragies cliniquement pertinentes (grades OMS de 2 à 4) ont diminué au cours des phases de traitement.

Dans l'étude TRA105325 (EXTEND), l'eltrombopag a été administré à 302 patients qui avaient déjà participé antérieurement à une étude sur l'eltrombopag. La durée du traitement était de 2 jours à 8.76 ans (médiane: 2.37 ans). La dose journalière moyenne était de 50.2 mg (SD 21.56). Le taux plaquettaire médian au début de l'étude, avant l'administration d'eltrombopag, était de 19 000/ μ l. La dose d'eltrombopag a pu être définie individuellement.

Les taux plaquettaires médians après une, deux, trois, quatre, cinq, six et sept années d'études étaient de 85 000/ μ l, 85 000/ μ l, 105 000/ μ l, 64 000/ μ l, 75 000/ μ l, 119 000/ μ l et de 76 000/ μ l.

Population de patients pédiatriques atteints de PTI

La sécurité et l'efficacité de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques à partir de l'âge d'un an présentant un PTI traité au préalable ont été étudiées dans le cadre de deux études en double aveugle.

TRA115450 (PETIT2): l'étude comprenait une phase en double aveugle contrôlée contre placebo d'une durée de 13 semaines (partie 1), suivie d'une phase ouverte d'une durée de 24 semaines (partie 2). Les patients étaient réfractaires à 2 à 3 traitements préalables du PTI (IVIg, corticostéroïdes, immunoglobine anti-D, rituximab), ou avaient ensuite souffert d'une récurrence ou ne pouvaient plus continuer d'autres traitements du PTI pour des raisons médicales et présentaient un taux plaquettaire <30 000/ μ l. 92 patients ont été randomisés (2:1) dans trois cohortes d'âge soit sous eltrombopag (n=63), soit sous placebo (n=29). La dose d'eltrombopag a été ajustée et titrée en fonction des taux plaquettaires individuels, de l'âge, du poids corporel et de l'appartenance ethnique (origine non asiatique contre origine asiatique). Le critère d'évaluation principal était une réponse durable, définie comme la proportion de patients sous eltrombopag, comparativement au placebo, qui ont atteint des taux plaquettaires $\geq$ 50 000/ μ l (sans avoir recours à un médicament de secours) pendant au moins 6 des 8 semaines entre la semaine 5 et la semaine 12 de la phase randomisée en double aveugle.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag (39.7%) que sous placebo (3.4%) a répondu au critère d'évaluation principal (OR 18.0 [IC à 95%: 2.3; 140.9], $p < 0.001$). Ce résultat était similaire dans les trois cohortes d'âge (tableau 4).

Tableau 4: PETIT2: Taux de réponse plaquettaire persistante chez les patients pédiatriques atteints d'un PTI existant depuis au moins 12 mois, par cohorte d'âge

	Eltrombopag n/N (%) [IC à 95%]	Placebo n/N (%) [IC à 95%]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	9/23 (39.1%)	1/10 (10.0%)

	[20%, 61%]	[0%, 45%]
Cohorte 2 (6 à 11 ans)	11/26 (42.3%) [23%, 63%]	0/13 (0%) [na]
Cohorte 3 (1 à 5 ans)	5/14 (35.7%) [13%, 65%]	0/6 (0%) [na]

Un traitement d'urgence a été significativement moins souvent nécessaire pendant la phase randomisée chez les patients sous eltrombopag que chez les patients sous placebo (12/63 vs 7/29, $p=0.032$).

Après 12 semaines, l'eltrombopag n'a montré aucun effet significatif sur les hémorragies de grades 2 à 4 (échelle de l'OMS) (4.8% sous eltrombopag vs 6.9%), mais les hémorragies de grades 1 à 4 (échelle de l'OMS) ont diminué à 36.5% versus 55.2% sous placebo. Aucune hémorragie de grade 4 (échelle de l'OMS) n'est survenue dans l'étude PETIT2.

TRA108062 (PETIT): $n=67$ patients pédiatriques atteints d'un PTI existant depuis 6 mois ont été inclus. Ce critère ne correspond pas à un PTI chronique d'une durée d'au moins 12 mois. PETIT était planifié en étude de phase II de détermination de la dose. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients qui ont atteint au moins une fois des taux plaquettaires $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ entre les semaines 1 et 6 de la phase randomisée. Les patients étaient réfractaires à au moins un traitement préalable du PTI, ou avaient ensuite souffert d'une récurrence et présentaient un taux plaquettaire $< 30\ 000/\mu\text{l}$. Environ 85% des patients avaient au moins 2 traitements préalables (IVIg, corticostéroïdes, etc.). Pendant la phase d'étude randomisée, les patients ont été randomisés (2:1) dans trois cohortes d'âge, soit sous eltrombopag ($n=45$), soit sous placebo ($n=22$). La dose d'eltrombopag a pu être ajustée sur la base des taux plaquettaires individuels.

Dans l'ensemble, une proportion significativement plus grande de patients sous eltrombopag (62.2%) que de patients sous placebo (31.8%) a atteint le critère d'évaluation principal (OR 4.3 [IC à 95%: 1.4; 13.3] $p<0.011$). Le tableau 5 résume les résultats des trois cohortes. Dans la tranche d'âge de 1 à 5 ans, aucune posologie efficace n'a pu être identifiée, parce que la rémission spontanée dans le groupe placebo a été très élevée en raison du critère d'inclusion de 6 mois.

Tableau 5: PETIT: Taux de réponse plaquettaire persistante chez les patients pédiatriques atteints de PTI existant depuis au moins 12 mois

	Eltrombopag n/N (%) [IC à 95%]	Placebo n/N (%) [IC à 95%]
Cohorte 1 (12 à 17 ans)	10/16 (62.5%)	0/8 (0%)

	[35%, 85%]	[na]
Cohorte 2 (6 à 11 ans)	12/19 (63.2%) [44%, 90%]	3/9 (33.3%) [7%, 70%]
Cohorte 3 (1 à 5 ans)	6/10 (60.0%) [26%, 88%]	4/5 (80.0%) [28%, 99%]

Un médicament de secours était significativement moins souvent nécessaire chez les patients sous eltrombopag pendant la phase randomisée que chez les patients sous placebo (6/45 vs 11/22, $p=0.002$).

Pendant la phase en double aveugle de l'étude PETIT, des hémorragies de grades 1 à 4 (échelle de l'OMS) sont survenues chez 73.3% des patients sous eltrombopag, ainsi que des hémorragies de grades 2 à 4 (échelle de l'OMS) chez 26.7% des patients. Sous placebo, les incidences correspondantes étaient de 90.9% et de 59.1%.

Dans le questionnaire sur le Global Health Score, le traitement par eltrombopag dans l'étude PETIT n'a montré aucun bénéfice significatif ni aucune tendance positive pendant 6 semaines en tout comparé au placebo.

Thrombopénie dans le cadre de l'hépatite C chronique

L'efficacité et la sécurité de l'eltrombopag dans le traitement de la thrombopénie chez les patients infectés par le VHC ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle, avec contrôle contre placebo. Dans l'étude ENABLE 1, les patients ont reçu un traitement antiviral par peginterféron alfa-2a et ribavirine, tandis que les patients de l'étude ENABLE 2 ont reçu un traitement par peginterféron alfa-2b et ribavirine. Les deux études ont inclus des patients présentant un taux plaquettaire $<75\ 000/\mu\text{l}$. Les patients ont été stratifiés en fonction du taux plaquettaire ($<50\ 000/\mu\text{l}$ vs $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ à $<75\ 000/\mu\text{l}$), de la charge virale (ARN du VHC) lors de la sélection ($<800\ 000\ \text{UI/ml}$ vs $\geq 800\ 000\ \text{UI/ml}$) et du génotype de VHC (génotype 2/3 vs génotype 1/4/6).

En phase d'induction (avant le traitement antiviral), les patients ont reçu de l'eltrombopag en ouvert pour augmenter le taux plaquettaire à $\geq 90\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) ou à $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2).

L'eltrombopag a d'abord été administré pendant deux semaines à la dose initiale de 25 mg une fois par jour, après quoi la dose a été augmentée par paliers de 25 mg à intervalles de deux à trois semaines afin d'atteindre le taux plaquettaire nécessaire pour la deuxième phase de l'étude. La durée maximale autorisée de la phase d'induction était de 9 semaines. Après obtention du taux plaquettaire visé, les patients sont passés à la phase de traitement antiviral contrôlé. Ils ont alors été randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir de l'eltrombopag ou un placebo. L'eltrombopag a été administré jusqu'à 48 semaines en association avec le traitement antiviral.

Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était défini pour les deux études comme l'obtention d'une réponse virologique soutenue (sustained virological response, SVR=ARN du VHC indétectable après 24 semaines de traitement antiviral). Environ 70% des patients présentaient un génotype 1/4/6 et 30% présentaient un génotype 2/3. Environ 30% des patients avaient déjà reçu des traitements contre le VHC par le passé (dans la majorité des cas, il s'agissait d'interféron pégylé en association avec la ribavirine). Le taux plaquettaire médian au début de l'étude (environ 60 000/ μ l) était similaire dans tous les groupes de traitement. La durée médiane jusqu'à l'obtention du taux plaquettaire visé de $\geq 90\,000$ / μ l (ENABLE 1) et de $\geq 100\,000$ / μ l (ENABLE 2) était de deux semaines.

Dans les deux études sur le VHC, une proportion significativement plus élevée de patients sous eltrombopag que de patients sous placebo a obtenu une SVR (voir tableau 6). Parmi les patients ayant déjà reçu de l'interféron auparavant, une SVR a été obtenue par 12% des patients sous eltrombopag contre 5% des patients sous placebo. Dans le sous-groupe des patients âgés de ≥ 65 ans, aucun avantage n'a été constaté en faveur de l'eltrombopag par rapport au placebo.

Tableau 6: ENABLE 1 et ENABLE 2, réponse virologique

	<i>ENABLE 1^a</i>		<i>ENABLE 2^b</i>	
<i>Phase avant le traitement antiviral</i>	N=715		N=805	
% des patients ayant atteint leur taux plaquettaire cible et ayant pu commencer le traitement antiviral ^c	95%		94%	
	<i>Eltrombopag</i>	<i>Placebo</i>	<i>Eltrombopag</i>	<i>Placebo</i>
<i>Phase avec traitement antiviral</i>	n=450	n=232	n=506	n=253
	%	%	%	%
<i>SVR, total</i>	23	14	19	13
VHC de génotype 2,3	35	24	34	25
VHC de génotype 1,4,6	18	10	13	7

^a Eltrombopag en association avec le peginterféron alfa-2a (180 μ g une fois par semaine pendant 48 semaines pour le génotype 1 ou 4, ou pendant 24 semaines pour le génotype 2 ou 3) plus ribavirine (800 à 1 200 mg par jour par voie orale en 2 doses partielles)

^b Eltrombopag en association avec le peginterféron alfa-2b (1.5 μ g/kg une fois par semaine pendant 48 semaines pour le génotype 1 ou 4, ou pendant 24 semaines pour le génotype 2 ou 3) plus ribavirine (800 à 1 400 mg par jour par voie orale)

^c La valeur cible était un taux plaquettaire de $\geq 90\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 1) et de $\geq 100\,000/\mu\text{l}$ (ENABLE 2).

Une réduction de la dose du traitement antiviral était significativement plus rarement nécessaire sous eltrombopag que sous placebo (55% vs 73%). L'incidence d'arrêts prématurés du traitement antiviral était significativement plus faible sous eltrombopag que sous placebo (45% vs 60%, $p \leq 0.0001$). Sous eltrombopag, 76% des patients ont atteint un taux plaquettaire minimum $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ contre 19% sous placebo. La proportion des patients chez qui une chute du taux plaquettaire minimum à $< 25\,000/\mu\text{l}$ a eu lieu au cours du traitement était de 3% sous eltrombopag contre 20% sous placebo. Dans le groupe eltrombopag, le taux de SVR chez les patients ayant une charge virale élevée ($> 800\,000$) était de 18% comparé à 8% dans le groupe placebo.

Eltrombopag n'a pas été étudié en association avec des inhibiteurs de la protéase du VHC (p.ex. bocéprévir, télaprévir).

Pharmacocinétique

Absorption

La concentration maximale d'eltrombopag est atteinte 2 à 6 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue de l'eltrombopag n'a pas été établie chez l'homme.

Effet des aliments

L'administration d'une dose unique de 50 mg d'eltrombopag en comprimés pelliculés avec un petit-déjeuner standard (teneur élevée en calories et en matières grasses) qui comprenait également des produits laitiers a conduit à une diminution de l' $ASC_{(0-\text{inf})}$ plasmatique de l'eltrombopag de 59% et de la C_{max} de 65%.

Lors de l'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour la préparation d'une suspension orale avec un repas riche en calcium ayant une teneur en matières grasses et en calories moyenne, l' $ASC_{(0-\text{inf})}$ plasmatique de l'eltrombopag a été réduite de 75% (IC à 90%: 71%, 88%), la C_{max} de 79% (IC à 90%: 76%, 82%). Lors de l'administration d'une dose unique de 25 mg d'eltrombopag sous forme de poudre pour la préparation d'une suspension orale 2 heures avant un repas riche en calcium, l'effet a été moindre, avec une réduction de l' $ASC_{(0-\text{inf})}$ plasmatique de l'eltrombopag de 20% (IC à 90%: 9%, 29%), et de la C_{max} de 14% (IC à 90%: 2%, 25%).

Les aliments ayant une teneur en calcium faible (< 50 mg de calcium), tels que les fruits, le jambon maigre, la viande de bœuf, les jus de fruits non enrichis, le lait de soja et les céréales (sans ajout de calcium, de magnésium et de fer) n'ont pas eu, indépendamment de la teneur en calories et en matières grasses, d'influence importante sur l'exposition à l'eltrombopag.

Distribution

L'eltrombopag est lié à >99.9% aux protéines plasmatiques humaines.

Métabolisme

L'eltrombopag est principalement métabolisé par clivage, oxydation et conjugaison avec l'acide glucuronique (UGT1A1 et UGT1A3), le glutathion ou la cystéine. Dans une étude menée chez l'homme avec de l'eltrombopag radiomarqué, celui-ci représentait environ 64% de l'ASC_(0-inf) plasmatique du radiocarbone. Des métabolites mineurs issus de la glucuronoconjugaison et de l'oxydation ont également été détectés; ils représentaient chacun <10% de la radioactivité dans le plasma. Environ 20% de la dose ont été métabolisés par oxydation. Dans le cadre d'études *in vitro*, le CYP1A2 et le CYP2C8 ont été identifiés comme les isoenzymes responsables du métabolisme oxydatif.

Élimination

L'eltrombopag est largement métabolisé. 59% de la dose d'eltrombopag sont éliminés dans les selles (20% de la dose sous forme d'eltrombopag inchangé). 31% de la dose sont retrouvés sous forme de métabolites dans l'urine. La substance initiale inchangée n'est pas détectable dans l'urine. La demi-vie d'élimination plasmatique de l'eltrombopag est de 21 à 32 heures.

Cinétique pour certains groupes de patients

Sexe:

Sur la base de deux analyses pharmacocinétiques de population sur l'eltrombopag chez des patients atteints de PTI ou d'une infection par le VHC, les patients de sexe féminin avaient une ASC_(0-τ) plasmatique d'environ 24 à 41% supérieure à celle des patients masculins.

Origine ethnique:

Sur la base de deux analyses pharmacocinétiques de population sur l'eltrombopag chez des patients atteints de PTI ou d'une infection par le VHC, les patients d'origine asiatique (c'est-à-dire les Japonais, les Chinois, les Taïwanais et les Coréens) avaient une ASC_(0-inf) plasmatique d'environ 50 à 55% supérieure à celle des patients non originaires de l'Asie, qui étaient principalement Caucasiens.

Population pédiatrique atteinte de PTI

La pharmacocinétique de l'eltrombopag administré une fois par jour a été étudiée dans le cadre de deux études (TRA108062/PETIT et TRA115450/PETIT2) auprès de 168 patients pédiatriques âgés de 1 à 17 ans atteints de PTI. Après administration orale, la clairance plasmatique apparente de l'eltrombopag (CL/F) a augmenté avec l'accroissement du poids corporel. L'impact de l'origine

ethnique et du sexe sur la CL/F plasmatique estimée de l'eltrombopag était cohérent chez les patients adultes et pédiatriques. Les patients pédiatriques d'origine asiatique atteints de PTI ont présenté une $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag environ 43% plus élevée que les patients d'origine non asiatique. Les patients pédiatriques de sexe féminin atteints de PTI ont présenté une $ASC_{(0-\tau)}$ plasmatique d'eltrombopag environ 25% plus élevée que les patients de sexe masculin. Les paramètres pharmacocinétiques estimés de l'eltrombopag chez les patients pédiatriques atteints de PTI sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7: Valeur moyenne (IC à 95%) des paramètres pharmacocinétiques de l'eltrombopag (50 mg une fois par jour) dans le plasma à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques atteints de PTI

Âge	C_{max} (µg/ml)	$ASC_{(0-\tau)}$ (µg.hr/ml)
Adultes (n=108) ^a	7.03 (6.44; 7.68)	101 (91.4; 113)
12 à 17 ans (n=62) ^b	6.80 (6.17; 7.50)	103 (91.1; 116)
6 à 11 ans (n=68) ^b	10.3 (9.42; 11.2)	153 (137; 170)
1 à 5 ans (n=38) ^b	11.6 (10.4; 12.9)	162 (139; 187)

^a Données sur les patients adultes atteints de PTI issues des études TRA100773A, TRA100773B, et TRA108109.

^b Données dans la population pédiatrique représentées comme moyenne géométrique (IC à 95%). L' $ASC_{(0-\tau)}$ et la C_{max} sont basées sur des estimations *post-hoc* de la pharmacocinétique de population. Les doses journalières médianes administrées dans les études pédiatriques dans chacune des catégories d'âge étaient les suivantes:

1 à 5 ans (n=40): 37.0 mg (valeurs de 8.8 mg à 68.0 mg),

6 à 11 ans (n=70): 57.6 mg (valeurs de 4.7 mg à 68.0 mg),

12 à 17 ans (n=61) : 64.0 mg (valeurs de 18.6 mg à 74.41 mg).

Environ 50% des patients âgés de 6 à 17 ans ont reçu la dose maximale de 75 mg dans le cadre de l'étude TRA115450/PETIT2.

Patients âgés

Les différences liées à l'âge pour la pharmacocinétique de l'eltrombopag ont été étudiées à l'aide d'une analyse cinétique de population des données auprès de 28 sujets sains et 635 patients âgés de 19 à 74 ans infectés par le VHC. Sur la base d'estimations par modélisation, les patients âgés (>60 ans) ont présenté une $ASC_{(0-inf)}$ plasmatique environ 36% supérieure à celle de patients plus jeunes (voir «Posologie/Mode d'emploi»).

Insuffisance rénale

L'eltrombopag n'est pas éliminé par voie rénale. L' $ASC_{(0-inf)}$ est réduite de 60% lors d'une insuffisance rénale sévère. Ceci est éventuellement une conséquence de la dysprotéinémie.

Insuffisance hépatique

Chez des sujets souffrant d'une insuffisance hépatique légère, l'administration d'une dose unique de 50 mg a entraîné une augmentation de l' $ASC_{(0-inf)}$ de l'eltrombopag de 41%. Chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique modérée et chez les sujets souffrant d'une insuffisance hépatique sévère, les pourcentages ont été de 93% et de 80%, respectivement, en comparaison avec des sujets sains.

L'influence d'une insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de l'eltrombopag après administration de doses répétées a été examinée dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de population incluant 28 adultes sains et 714 patients présentant une insuffisance hépatique (673 patients infectés par le VHC et 41 patients atteints d'une maladie hépatique chronique d'autre étiologie). Sur ces 714 patients, 642 présentaient une insuffisance hépatique légère, 67 une insuffisance hépatique modérée et 2 une insuffisance hépatique sévère. En comparaison avec les sujets sains, les patients présentant une insuffisance hépatique légère (score de Child-Pugh de 5 et 6) et les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Child-Pugh de 7 à 9) présentaient une $ASC_{(0-\tau)}$ supérieure de 111% (IC à 95%: 45% à 283%) et de 183% (IC à 95%: 90% à 450%), respectivement. Parmi les patients insuffisants hépatiques, l'exposition était nettement plus élevée chez ceux qui étaient infectés par le VHC (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Données précliniques

Pharmacologie de sécurité et toxicité en administration répétée

Des cataractes dues au traitement, dépendantes de la dose et de la durée, ont été détectées chez les rongeurs. Celles-ci sont apparues chez la souris au bout de 6 semaines de traitement et chez le rat au bout de 28 semaines, suite à l'administration de doses correspondant au triple de l'exposition systémique (ASC) chez les patients adultes infectés par le VHC (recevant 100 mg par jour) ou à ≥ 6 fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients adultes atteints de PTI (recevant 75 mg/jour).

Une plus longue durée de traitement (de 13 et de 39 semaines, respectivement) a eu pour conséquence des marges de sécurité encore moins élevées pour les patients atteints de PTI ou infectés par le VHC.

Chez le rat et la souris, on a observé une toxicité tubulaire rénale dans le cadre d'études durant jusqu'à 14 jours avec des expositions associées de façon générale à une morbidité et une mortalité. Chez la souris, cette néphrotoxicité a également été observée dans une étude d'une durée de deux ans sur la cancérogénicité après administration de doses orales de 25, de 75 et de 150 mg/kg/jour. À des doses plus faibles, ces effets étaient moins prononcés et ils étaient caractérisés par une série de modifications régénératives. À la plus faible dose efficace, l'exposition correspondait à 0.6 fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients infectés par le VHC (100 mg/ jour) ou à 1.2 ou 0.8 fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI (75 mg/jour). Lors d'une administration prolongée d'eltrombopag résultant en une exposition systémique (ASC) qui est comparable à celle des patients infectés par le VHC (100 mg/jour) ou qui correspond à 4 à 2 fois l'exposition chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI (75 mg/jour), aucune néphrotoxicité n'a été observée chez le rat au bout de 28 semaines ni chez le chien au bout de 52 semaines.

En raison de faibles marges de sécurité, des effets pharmacologiques secondaires, p.ex. sur le système cardiovasculaire, ne peuvent être exclus en cas d'une exposition systémique augmentée.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'eltrombopag ne s'est pas révélé cancérogène chez la souris à des doses allant jusqu'à 75 mg/kg/jour ou chez le rat à des doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour. Cela correspond au double de l'exposition systémique (ASC) chez les patients infectés par le VHC qui reçoivent 100 mg par jour et à quatre ou deux fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients adultes ou pédiatriques souffrant de PTI qui reçoivent 75 mg par jour. L'eltrombopag n'a été ni mutagène ni clastogène lors d'un test de mutation bactérienne, ni lors de deux tests *in vivo* réalisés chez le rat, à une exposition correspondant à 7 fois l'exposition systémique (C_{max}) chez les patients infectés par le VHC qui reçoivent 100 mg par jour ou 12 à 8 fois l'exposition systémique (C_{max}) chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI qui reçoivent 75 mg par jour. Dans le test *in vitro* du lymphome de souris, l'eltrombopag a été marginalement positif (augmentation de la fréquence de mutation <3 fois). L'ensemble des résultats *in vitro* et *in vivo* suggère que l'eltrombopag ne présente pas de risque génotoxique pour l'homme. Des études *in vitro* plus récentes suggèrent une relation dose-réponse dont la courbe est en cloche. Seul un doublement de la concentration d'eltrombopag de 6.8 à 13.6 μ M a entraîné une prolifération cellulaire inhibée (cytotoxicité) au lieu de l'expansion des cellules souches hématopoïétiques.

Toxicité pour la reproduction

L'eltrombopag n'a pas eu d'effets tératogènes chez le rat et le lapin. L'administration d'eltrombopag chez le rat à des doses allant jusqu'à 20 mg/kg/jour (correspondant à l'exposition systémique [ASC] chez les patients infectés par le VHC et recevant 100 mg par jour ou 2 fois l'exposition systémique [ASC] chez les patients adultes ou adolescents (12 à 17 ans) atteints de PTI qui reçoivent 75 mg par jour) n'a eu aucun impact sur la fertilité des femelles, sur le développement embryonnaire précoce ni sur le développement embryofœtal. Chez le rat mâle, les doses allant jusqu'à 40 mg/kg/jour (correspondant au double de l'exposition systémique chez les patients infectés par le VHC qui reçoivent 100 mg par jour) n'ont eu aucun impact sur la fertilité. Chez le lapin, l'administration d'eltrombopag à des doses allant jusqu'à 150 mg/kg/jour (correspondant à 0.3 fois l'exposition systémique [ASC] chez les patients infectés par le VHC ou à 0.4 fois jusqu'à 0.6 fois l'exposition systémique [ASC] chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI et recevant 75 mg par jour) n'a pas non plus montré d'effet sur le développement embryofœtal. Chez le rat, l'administration d'eltrombopag à des doses maternelles toxiques de 60 mg/kg/jour (le triple de l'exposition systémique [ASC] chez les patients infectés par le VHC et recevant 100 mg par jour et jusqu'à 7 fois l'exposition systémique [ASC] chez les patients adultes ou adolescents (12 à 17 ans) atteints de PTI et recevant 75 mg par jour) a toutefois conduit à une létalité embryonnaire (augmentation du taux de pertes pré- et postimplantatoires) ainsi qu'à un nombre réduit de côtes cervicales et à une réduction du poids corporel fœtal. Dans l'étude sur le développement prénatal et postnatal du rat (dans laquelle l'exposition des nouveau-nés à l'eltrombopag a probablement eu lieu via le lait maternel), les doses sans toxicité pour la mère (10 et 30 mg/kg/jour) n'ont eu des effets indésirables ni sur la gestation, la mise bas et la lactation chez les rates de génération F0, ni sur la croissance, le développement et les fonctions neurocomportementales et reproductives de la descendance.

Études de toxicité sur des animaux juvéniles

Pour promouvoir l'administration d'eltrombopag à des patients pédiatriques, des études sur la toxicité juvénile ont été menées. La plus forte sensibilité observée chez les animaux très jeunes était probablement due à une exposition systémique plus élevée que chez les rats juvéniles plus âgés. Après administration de doses non toxiques à des rats juvéniles non sevrés du jour 4 au jour 32 (à la fin de la période d'administration, équivalent à peu près à un enfant de 2 ans), des opacités oculaires ont été observées (des examens histopathologiques n'ont pas été effectués). Les doses administrées correspondaient à 9 fois l'exposition systémique (ASC) maximale chez les patients pédiatriques atteints de PTI et recevant 75 mg/jour. À des doses correspondant à 5 fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients pédiatriques atteints de PTI, aucune cataracte n'a cependant été observée chez le rat juvénile. Chez le chien adulte, aucune cataracte n'a été observée au bout de 52 semaines de traitement avec des doses correspondant à l'exposition systémique (ASC) chez les patients

infectés par le VHC (100 mg/jour) ou à 2 fois l'exposition systémique (ASC) chez les patients adultes ou pédiatriques atteints de PTI (75 mg/jour).

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic

L'eltrombopag présente une forte coloration et a donc le potentiel d'interagir avec certains tests de laboratoire. Une coloration du sérum et des interactions avec des tests de laboratoire de dosage de la bilirubine totale et la créatinine ont été rapportées. Si des résultats des examens de laboratoire et les résultats cliniques ne concordent pas, l'évaluation des aminotransférases en cas d'ictère cliniquement existant peut contribuer à évaluer la signification de taux de bilirubine totale plus faibles.

En cas de taux sérique de créatinine plus élevé que ce qui était attendu, l'urée sanguine doit être déterminée. Le cas échéant, le résultat doit être vérifié au moyen d'un deuxième examen avec une autre méthode d'analyse.

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Tenir hors de la portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Les médicaments non utilisés et les déchets ne doivent pas être éliminés par les eaux usées.

Demandez à votre médecin ou pharmacien comment s'en débarrasser.

Numéro d'autorisation

70153 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 12.5 mg:14 (A)

Comprimés pelliculés à 25 mg: 14, 28 (A)

Comprimés pelliculés à 50 mg: 14, 28 (A)

Comprimés pelliculés à 75 mg: 28 (A)

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Octobre 2023.