



Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament REVOLADE de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique et au Luxembourg, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament REVOLADE (RMA version 06/2014).



GUIDE DU MEDECIN

REVOLADE en PTI

(purpura thrombopénique auto-immun)

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP (en annexe) avant de prescrire REVOLADE. Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site www.afmps.be, rubrique «notices et RCP».

But de ce matériel (RMA ou Risk Minimisation Activities) :

Cette information fait partie du plan de gestion des risques en Belgique et au Luxembourg, qui met du matériel d'information à la disposition des professionnels de la santé (et des patients). Ces activités additionnelles de minimisation des risques ont pour but une utilisation sûre et efficace de REVOLADE et doivent comporter les parties importantes suivantes :

- Guide du médecin
- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)

Principaux éléments du matériel de formation

Hépatotoxicité

- Sensibiliser les patients sur l'augmentation possible des enzymes hépatiques, l'importance de la surveillance biologique mensuelle des ALAT et ASAT, ainsi que de tout signe et symptôme associé à une lésion hépatique.
- Mesurer les taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine sériques avant l'initiation du traitement, toutes les 2 semaines en phase d'adaptation, et tous les mois une fois la dose stable établie.
- Arrêter REVOLADE si les taux d'ALAT augmentent (≥ 3 x la limite supérieure de la normale) et sont : progressifs, ou persistants > 4 semaines, ou associés à une augmentation de la bilirubine directe, ou accompagnés de symptômes cliniques d'une lésion hépatique ou mettant en évidence une décompensation hépatique.
- Eltrombopag doit être administré avec précaution chez les patients ayant une maladie hépatique.

Événements thrombo-emboliques chez les patients ayant un PTI

- Eltrombopag ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique, sauf si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque identifié de thrombose veineuse portale. Si l'utilisation d'eltrombopag est estimée nécessaire, la dose d'initiation doit être de 25 mg une fois par jour.
- Sensibiliser les patients sur les événements thrombo-emboliques possibles en cas de PTI chronique, et chez ceux ayant des facteurs de risque connus d'événements thrombo-emboliques.
- Sensibiliser les patients quant à une maladie hépatique chronique et le risque d'événements thrombo-emboliques.
- Chez les patients ayant une maladie hépatique chronique et traités par eltrombopag, un lien entre les ETE et des taux de plaquettes $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$ a été observé.
- Une diminution de la dose est recommandée pour les patients présentant un PTI dont le taux de plaquettes est compris entre $150\ 000 - 250\ 000/\mu\text{l}$.
- REVOLADE doit être interrompu si le taux de plaquettes augmente $> 250\ 000/\mu\text{l}$. Une fois que le taux de plaquettes est $< 100\ 000/\mu\text{l}$, réintroduire le traitement à une dose quotidienne réduite.

Posologie

- Sensibiliser les patients sur l'administration appropriée de REVOLADE.
- Sensibiliser les prescripteurs sur l'indication de l'AMM et sur les mises en garde associées aux populations pour lesquelles REVOLADE n'est pas indiqué.

Interactions avec la nourriture

- Sensibiliser les patients sur les interactions potentielles nourriture-médicament. Les antiacides, les produits laitiers et les autres produits contenant des cations polyvalents, tels que les compléments minéraux, doivent être administrés au moins quatre heures à distance de la dose d'eltrombopag.
- Aider les patients dans l'établissement de leur plan d'administration quotidien de REVOLADE de manière à ce que l'heure de prise définie soit compatible avec leurs activités personnelles.

Réapparition de la thrombopénie

- Sensibiliser les patients sur le risque potentiel de saignement après l'arrêt du traitement.
- Après l'arrêt de REVOLADE, les taux plaquettaires reviennent aux taux initiaux dans les 2 semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque de saignement et peut parfois entraîner un saignement.
- Surveiller le taux plaquettaire d'une façon hebdomadaire pendant 4 semaines après l'arrêt du traitement par REVOLADE.

Augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse

- Sensibiliser les patients sur la formation potentielle de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.
- Donner une information sur la réticuline présente dans la moelle osseuse.
- Préalablement à l'initiation du traitement par REVOLADE, les frottis de sang périphérique doivent être attentivement examinés afin d'établir un profil initial des anomalies morphologiques cellulaires.
- Une fois la dose stable de REVOLADE établie, un hémogramme complet sera effectué tous les mois.
- Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes ou une cytopénie.
- Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par REVOLADE doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

Tumeurs malignes hématologiques

- Le diagnostic du PTI chez les patients adultes et les patients âgés doit avoir été confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies d'une thrombopénie. La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans avec symptômes systémiques ou des signes anormaux.
- Sensibiliser les patients sur le risque théorique de tumeurs malignes hématologiques avec les agonistes du récepteur à la thrombopoïétine.
- Souligner l'importance de ne pas utiliser REVOLADE hors du contexte de l'AMM, à moins que ce soit dans le cadre d'un essai clinique.

Utilisation hors AMM : mises en garde

- Le rapport bénéfice/risque du traitement de la thrombopénie dans les populations de patients en dehors des indications enregistrées n'a pas été établi.
- Le rapport bénéfice/risque de REVOLADE dans la population pédiatrique ayant un PTI n'a pas été établi. La population pédiatrique est définie par des personnes âgées de 0 à 18 ans.

Ce guide d'information a pour but de vous aider à mieux connaître le profil de sécurité de REVOLADE, les conditions d'adaptation posologique, les critères d'arrêt du traitement, les modalités de surveillance et les conduites à tenir en cas d'effets indésirables. Le prescripteur doit discuter avec son patient des bénéfices et des risques de REVOLADE dans le cadre du traitement de sa maladie et doit s'assurer de la bonne compréhension des informations délivrées.

Sommaire – REVOLADE en PTI

A/ Introduction.....	5
B/ Adaptation posologique et arrêt du traitement.....	6
C/ Profil de sécurité.....	7
1. Hépatotoxicité.....	8
2. Complications thrombotiques/thrombo-emboliques.....	9
3. Réapparition de la thrombocytopénie à l'arrêt du traitement.....	10
4. Interactions alimentaires et principales interactions médicamenteuses.....	11
5. Formation de réticuline dans la moelle osseuse et risque de fibrose de la moelle osseuse.....	12
6. Hémopathies malignes.....	12
7. Cataractes.....	13
8. Utilisation hors-AMM dans des situations où le rapport bénéfice/risque n'a pas été étudié.....	13
D/ Surdosage.....	14
E/ Pack d'information pour les patients souffrant de PTI.....	14
ANNEXE : Récapitulatif des surveillances.....	15

A/ Introduction

REVOLADE (eltrombopag) est indiqué chez le patient adulte splénectomisé présentant un **purpura thrombopénique auto-immun (PTI) (idiopathique) chronique**, réfractaire aux autres traitements (ex : corticoïdes, immunoglobulines). REVOLADE peut être envisagé en traitement de seconde intention chez le patient adulte non splénectomisé quand la chirurgie est contre-indiquée.¹



Ce guide est destiné à informer sur le médicament **REVOLADE dans le traitement du PTI** (*REVOLADE est également indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Pour cette indication, veuillez vous référer au « Guide du médecin : REVOLADE en thrombopénie et VHC »*).

REVOLADE est un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO-R) qui interagit avec le domaine transmembranaire du TPO-R humain induisant la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse.^{1,2}

L'objectif du traitement par REVOLADE n'est pas de normaliser le taux plaquettaire, mais de le maintenir au-dessus du seuil associé à un risque hémorragique (> 50 000/ μ l).¹

REVOLADE s'administre par voie orale.¹

Le traitement par REVOLADE (eltrombopag) en PTI doit être instauré et surveillé par un médecin spécialisé dans le traitement des maladies hématologiques.¹



- En PTI, REVOLADE est soumis à prescription hospitalière, réservée aux spécialistes en hématologie ou en médecine interne.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Au cours du programme de développement clinique de REVOLADE, la sécurité et la tolérance du produit ont été évaluées chez environ 500 patients atteints de PTI chronique¹⁻⁴. A la date arrêtée la plus récente des données de l'étude EXTEND toujours en cours (février 2012), 253 patients avaient été traités pendant au moins 6 mois, dont 217, 176, 59, et 10 patients traités respectivement jusqu'à 1, 2, 4 et 5 ans. Plus de 200 patients avec un PTI chronique ont reçu REVOLADE pendant au moins un an et 277 patients avec un PTI chronique ont été traités pendant au moins 6 mois.¹

Enfants

En l'absence de données suffisantes, REVOLADE n'est pas recommandé chez les enfants ou adolescents âgés de moins de 18 ans.¹

Grossesse et allaitement

REVOLADE n'est pas recommandé pendant la grossesse ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthode de contraception.

Il n'existe pas de données sur le passage du principe actif ou des métabolites de REVOLADE dans le lait maternel. Le risque encouru par l'enfant allaité ne peut être exclu. Un choix doit être fait entre l'arrêt de l'allaitement ou le renoncement au traitement par REVOLADE, en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement par REVOLADE pour la mère.¹

B/ Adaptation posologique et arrêt du traitement¹

- La dose initiale recommandée de REVOLADE est de 50 mg une fois par jour.
- La dose journalière ne doit pas excéder 75 mg.
- Chez les patients originaires de l'Asie de l'Est (tels que les Chinois, Japonais, Taïwanais, Thaïlandais et Coréens), REVOLADE doit être initié à une dose réduite de 25 mg une fois par jour.
- Pendant le traitement par REVOLADE, un hémogramme complet, incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doit être effectué chaque semaine, jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable ($\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ pendant au moins 4 semaines). Par la suite, des hémogrammes incluant taux plaquettaire et frottis de sang périphérique doivent être réalisés mensuellement.

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

- Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique n'est nécessaire. REVOLADE doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une fonction rénale altérée en contrôlant par exemple le taux de créatinine sérique et/ou en réalisant une analyse d'urine.

REVOLADE peut être administré en association à d'autres médicaments pour le traitement du PTI, sous réserve d'une adaptation posologique des traitements concomitants, afin d'éviter des augmentations excessives des taux plaquettaires.

- Toute adaptation de posologie nécessite un délai d'attente d'au minimum 2 semaines afin d'évaluer son effet sur la réponse plaquettaire du patient avant d'envisager une nouvelle adaptation de la posologie.
- En règle générale, la posologie de REVOLADE, peut être augmentée ou diminuée par palier de 25 mg par jour. Toutefois, quelques patients peuvent nécessiter une posologie associant les différents dosages (25 mg ou 50 mg), variant selon les jours.

Arrêt du traitement

- Le traitement par REVOLADE doit être interrompu si, après quatre semaines de traitement par REVOLADE à la posologie maximale de 75 mg une fois par jour, le taux de plaquettes n'augmente pas jusqu'à un niveau suffisant permettant d'éviter les saignements cliniquement importants.
- Les patients doivent être suivis régulièrement et la poursuite du traitement doit être envisagée individuellement par le médecin. La réapparition d'une thrombopénie est possible à l'interruption du traitement (voir Rubrique C/3 *Réapparition de la thrombocytopenie à l'arrêt du traitement*).

Veillez également vous référer à la rubrique 4.2 du RCP ci-joint pour une information complète concernant la posologie.

C/ Profil de sécurité

Les chapitres suivants décrivent les risques identifiés et potentiels les plus importants associés au traitement par REVOLADE et la conduite à tenir pour prévenir ou gérer au mieux ces effets indésirables.

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de REVOLADE :

En Belgique : au Centre Belge de pharmacovigilance pour les médicaments à usage humain (CBPH) de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via www.fichejaune.be ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et trois fois par an via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/524.80.01, ou encore par email à : adversedrugreactions@afmps.be .

Au Luxembourg : au Ministère de la Santé du Grand-Duché de Luxembourg (Division de la Pharmacie et des Médicaments au numéro de fax +35 2 24795615 ou par courrier postal) ou au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine (au numéro de fax +33 3 83 27 60 ou crpv@chu-nancy.fr).

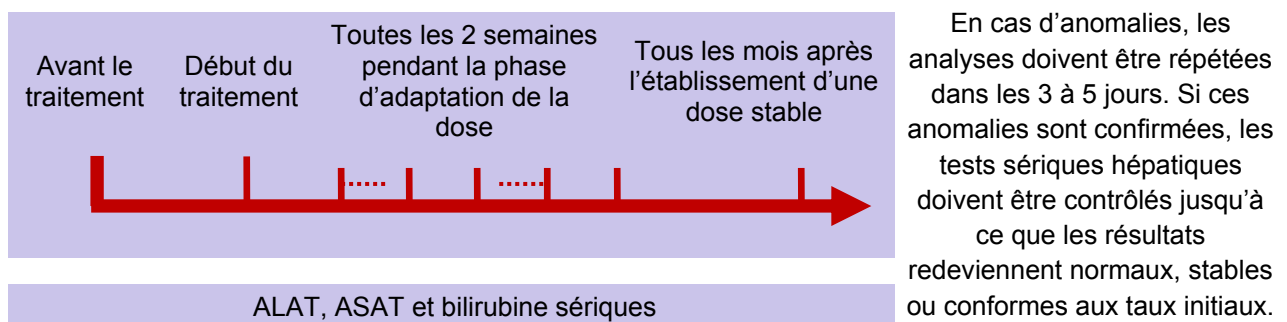
1. Hépatotoxicité

- Des essais cliniques ont montré que REVOLADE pouvait entraîner un dysfonctionnement de la fonction hépatobiliaire, indiqué par des augmentations de certains paramètres de la fonction hépatique. REVOLADE doit être administré avec précaution chez les patients ayant une maladie hépatique.¹
- Les patients doivent être informés des éventuelles anomalies hépatiques et de l'importance de la surveillance biologique des taux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de la bilirubine sérique, ainsi que de tout signe et symptôme associé à une lésion hépatique (par exemple : jaunisse).¹
- Il convient toutefois de noter que, dans les essais cliniques, ces troubles hépatobiliaires étaient généralement de caractère modéré (grade 1–2), réversibles et n'étaient accompagnés d'aucun symptôme cliniquement significatif, pouvant indiquer une fonction hépatique altérée.¹
- Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5), REVOLADE ne doit pas être utilisé sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale, auquel cas la posologie initiale de REVOLADE doit être de 25 mg une fois par jour.¹ Après avoir initié la dose de REVOLADE chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, il faut attendre 3 semaines avant d'augmenter la dose. Une surveillance étroite de ces patients doit être mise en place.

Incidence de l'atteinte hépatique avec REVOLADE

Sur l'ensemble du programme de développement clinique de REVOLADE, la fréquence de survenue des élévations des taux d'ALAT, d'ASAT et de bilirubine a été classée comme «fréquente» (entre 1 % et 10 % des patients ont présenté de telles élévations).¹

Les tests hépatiques doivent être contrôlés préalablement et régulièrement chez les patients traités par REVOLADE¹



À quel moment faut-il arrêter REVOLADE ?

Le traitement par REVOLADE doit être arrêté si les taux d'ALAT sont supérieurs à trois fois la limite supérieure de la normale et sont :

Progressifs	OU	Persistants pendant ou plus de 4 semaines	OU	Associés à une augmentation de la bilirubine directe	OU	Accompagnés de symptômes cliniques de lésion hépatique ou d'une décompensation hépatique
-------------	----	-------------------------------------------	----	------------------------------------------------------	----	------------------------------------------------------------------------------------------

2. Complications thrombotiques/thrombo-emboliques

Des évènements thrombo-emboliques (ETE) peuvent survenir chez des patients ayant un PTI.¹ Lors d'une étude prospective exploratoire portant sur 205 sujets atteints de PTI, des ETE ont été rapportés chez environ 5 % des patients.⁵ Il est possible que, chez ces patients, ces complications thrombotiques ou thrombo-emboliques surviennent du fait de l'augmentation excessive du nombre de plaquettes.¹

→ REVOLADE doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant des facteurs de risque connus de thrombo-embolisme.

→ Les patients doivent être informés des évènements thrombo-emboliques possibles..

Incidence des complications thrombotiques/thrombo-emboliques avec REVOLADE¹

- Dans 3 études contrôlées et 2 études non-contrôlées dans lesquelles des patients adultes atteints de PTI chronique ont reçu REVOLADE (n = 446)¹, 17 sujets ont présenté un total de 19 ETE, qui ont inclus (par ordre décroissant d'incidence): thromboses veineuses profondes (n=6), embolies pulmonaires (n=6), infarctus aigu du myocarde (n=2), accidents vasculaires cérébraux (n=2), embolies (n=1).¹ Dans l'étude EXTEND à long terme, toujours en cours, au cours de laquelle les patients ont été traités avec REVOLADE pendant une période allant jusqu'à 5,5 ans, l'incidence des ETE est de 2,70 pour 100 patients/an (95% IC : 1,62-4,21)⁴. Aucune augmentation de l'incidence ne fut constatée suite à la longue durée du traitement.⁶ On a observé aucune relation entre les ETE et les taux élevés de plaquettes.⁴
- Le risque d'ETE s'est avéré augmenté chez les patients thrombopéniques (taux plaquettaire <50.000/ μ l) ayant une maladie hépatique chronique, sans PTI concomitant.¹ Dans une étude contrôlée versus placebo (n=288, population évaluable pour la tolérance), après 2 semaines de traitement dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux invasifs, 6 des 143 patients adultes (4 %) ayant une maladie hépatique chronique qui ont reçu REVOLADE ont présenté 7 ETE du système veineux portal. 2 des 145 patients du groupe placebo (1%) ont présenté 3 ETE. 5 des 6 patients traités avec REVOLADE ont présenté l'évènement thrombo-embolique à un taux plaquettaire supérieur à 200 000/ μ l.¹

- ➔ REVOLADE ne doit pas être utilisé chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique (score de Child-Pugh ≥ 5) sauf si les bénéfices attendus sont supérieurs au risque identifié de thrombose veineuse portale. Si l'utilisation de REVOLADE est reconnue nécessaire chez les patients en PTI souffrant d'insuffisance hépatique, la posologie initiale de REVOLADE doit être de 25 mg une fois par jour.¹ Après avoir initié la dose de REVOLADE chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique, il faut attendre 3 semaines avant d'augmenter la dose.¹

Quels sont les facteurs de risque thrombo-embolique ?

Les facteurs de risque thrombo-embolique incluent, mais sont non limités à, des facteurs héréditaires (ex : Facteur V de Leiden) ou acquis (ex : déficit en ATIII, syndrome des antiphospholipides), un âge avancé, des immobilisations prolongées, les tumeurs malignes, les contraceptifs et les traitements hormonaux de substitution, une chirurgie, un traumatisme, l'obésité et le tabagisme.¹ Les patients thrombopéniques (taux plaquettaire $< 50\ 000/\mu\text{l}$) ayant une maladie hépatique chronique, sans PTI concomitant, ont présenté un risque plus élevé d'ETE lors d'un traitement avec 75 mg de REVOLADE une fois par jour pendant deux semaines dans le cadre de la préparation à des actes chirurgicaux. Aucun facteur de risque spécifique n'a été identifié chez les sujets qui ont présenté un ETE à l'exception d'un taux plaquettaire $\geq 200\ 000/\mu\text{l}$.¹ L'analyse des données du programme d'étude clinique portant sur les 446 patients présentant un PTI chronique et traités par REVOLADE n'ont montré aucune corrélation entre les taux plaquettaires élevés et l'incidence des ETE.⁷ Les médecins qui envisagent de prescrire REVOLADE à des patients présentant ces facteurs de risque doivent évaluer les risques par rapport aux bénéfices attendus du traitement.

Comment réduire le risque de complications thrombotiques/thrombo-emboliques ?

Pour réduire le risque de complications thrombotiques/thrombo-emboliques, les taux plaquettaires doivent être contrôlés chaque semaine pendant le traitement jusqu'à obtention d'un taux plaquettaire stable.¹ Ensuite le contrôle doit se faire mensuellement.¹ La dose de REVOLADE doit être réduite si le taux plaquettaire excède $150\ 000/\mu\text{l}$ ou le traitement arrêté si le taux plaquettaire excède $250\ 000/\mu\text{l}$.¹ Le rapport bénéfice/risque doit être évalué chez les patients à risque d'événements thromboemboliques quelle qu'en soit l'étiologie.¹

En cas de surdosage, le taux plaquettaire peut croître de façon excessive et entraîner une augmentation du risque de développer des complications thrombotiques/thrombo-emboliques (voir rubrique D/ Surdosage).


3. Réapparition de la thrombocytopénie à l'arrêt du traitement¹

Chez la majorité des patients, les taux plaquettaires après arrêt de REVOLADE reviennent aux taux initiaux dans les 2 semaines, ce qui augmente le risque de saignement.

Dans les 3 études cliniques contrôlées, après arrêt du traitement, des diminutions transitoires du taux plaquettaire à des valeurs inférieures à celles à l'inclusion ont été observées chez 8 % des patients dans le groupe REVOLADE et 8% des patients dans le groupe placebo.

Le risque de saignement est augmenté en cas d'arrêt du traitement par REVOLADE si un traitement par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires est en cours. En cas d'interruption du traitement par REVOLADE, il est recommandé de reprendre le traitement du PTI selon les recommandations

habituelles de prise en charge. Une prise en charge médicale supplémentaire peut comprendre l'arrêt définitif des anticoagulants et/ou des antiagrégants plaquettaires, des antidotes aux anticoagulants ou des transfusions de plaquettes.¹

	Les patients doivent être informés du risque de saignement et les taux plaquettaires doivent être surveillés de façon hebdomadaire pendant les 4 semaines suivant l'arrêt de REVOLADE. ¹
-----------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------


4. Interactions alimentaires et principales interactions médicamenteuses

Les cations polyvalents, notamment le fer, le calcium, le magnésium, l'aluminium, le sélénium et le zinc, sont chélatés par REVOLADE, ce qui réduit de façon importante l'absorption du médicament.¹

- Par conséquent, les produits contenant des cations polyvalents (antiacides, les produits laitiers et autres produits tels que des compléments minéraux) ne doivent pas être administrés **au cours des 4 heures qui précèdent et qui suivent** la prise de REVOLADE.¹
- En cas de traitement par antiacides, il faut envisager une heure de prise différente ou un médicament ne contenant pas de cations métalliques.¹

Interaction avec la nourriture¹

REVOLADE peut être pris avec des aliments contenant peu (< 50 mg) ou de préférence pas de calcium, tels que des fruits, du bœuf ou du jambon allégé et du lait de soja non enrichi.⁹

	Les patients doivent être informés des interactions alimentaires. Il convient de discuter avec le patient de l'heure de prise la plus adaptée, en fonction de ses habitudes alimentaires. Le « Guide d'accompagnement pour les patients » de REVOLADE fournit des informations supplémentaires sur la planification des repas. ¹
-------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase¹

L'administration de 75 mg de REVOLADE une fois par jour pendant 5 jours avec une dose unique de 10 mg de rosuvastatine à 39 sujets sains adultes a entraîné une augmentation de la Cmax plasmatique de la rosuvastatine ainsi qu'une augmentation de l'ASC. Des interactions sont également attendues avec d'autres inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, incluant la pravastatine, la simvastatine et la lovastatine.

En cas de co-administration avec REVOLADE, une dose réduite de statines doit être envisagée et une surveillance attentive doit être effectuée afin de détecter d'éventuels effets indésirables des statines.

Médicaments utilisés dans le traitement du PTI

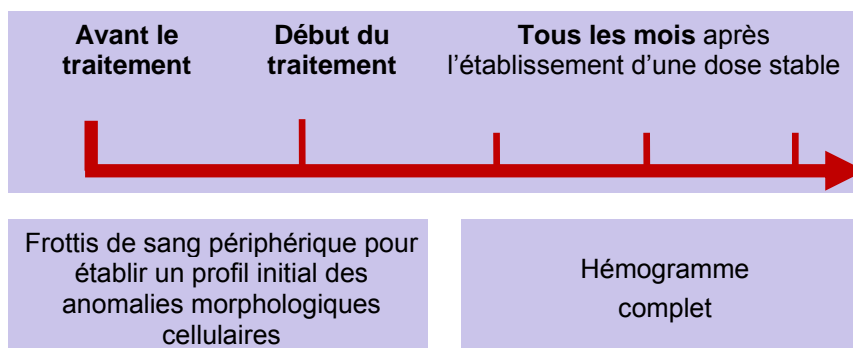
Le taux plaquettaire doit être surveillé en cas d'association de REVOLADE avec un autre médicament du traitement du PTI afin de s'assurer du maintien des taux plaquettaire dans l'intervalle recommandé.¹

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

- REVOLADE, comme tout autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (TPO), peut augmenter le risque de développement ou d'augmentation des fibres de réticuline dans la moelle osseuse.¹ Cependant, le risque de base, avant tout traitement, est déjà plus élevé chez les patients atteints de PTI. Par conséquent, la pertinence des effets des agonistes du récepteur de la TPO sur la modification des fibres de réticuline n'est pas établie.¹
- Au cours du programme de développement clinique «PTI» de REVOLADE, aucun patient n'a présenté d'anomalies cliniquement significatives de la moelle osseuse ou d'éléments cliniques qui indiqueraient un dysfonctionnement de la moelle osseuse. Pour un patient, le traitement par REVOLADE a été arrêté en raison de l'apparition de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.¹

Comme pour tout autre agoniste du récepteur de la thrombopoïétine, les effets de REVOLADE, sur les risques de formation de réticuline dans la moelle osseuse doivent être surveillés.¹

Les patients traités par REVOLADE doivent bénéficier d'une surveillance hématologique régulière¹ et doivent être informés des risques d'apparition potentielle de fibres de réticuline dans la moelle osseuse.¹ Si des cellules immatures ou dysplasiques sont observées, les frottis de sang périphérique doivent être effectués afin de détecter toute nouvelle anomalie morphologique ou une aggravation des anomalies existantes ou une cytopénie.



Dans le cas où le patient développe de nouvelles anomalies morphologiques ou une aggravation des anomalies existantes, ou une cytopénie, le traitement par REVOLADE doit être arrêté et une biopsie médullaire incluant des marqueurs de fibrose doit être envisagée.

6. Hémopathies malignes

Les agonistes du TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé sur la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les agonistes du TPO-R, il existe un risque de stimulation de la progression d'hémopathies malignes existantes telles que les syndromes myélodysplasiques (SMD).¹ Des études ont montré que des patients atteints de maladies auto-immunes, notamment de PTI, présentaient un risque très élevé de développer des hémopathies malignes indépendamment du traitement.⁸

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



Les patients doivent, par conséquent, être informés qu'il existe un risque que les agonistes des récepteurs de la TPO puissent stimuler la progression d'hémopathies malignes existantes telles que les SMD.

- Le diagnostic du PTI chez l'adulte et les personnes âgées doit être confirmé par l'exclusion de toutes les autres étiologies qui peuvent être associées à une thrombocytopénie. Tout diagnostic de SMD doit être exclu.



La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes systémiques, ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

- REVOLADE ne doit pas être utilisé en dehors des conditions autorisées, sauf dans un contexte d'études cliniques (voir rubrique C/8).

Au cours du programme clinique «PTI» de REVOLADE, des hémopathies malignes ont été rapportées pour un patient dans le groupe REVOLADE et un patient dans le groupe placebo.³

7. Cataractes¹

Des cataractes ont été observées dans des études de toxicologie réalisées avec REVOLADE chez le rongeur. Il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière ophtalmologique des patients traités par REVOLADE.

8. Utilisation hors-AMM dans des situations où le rapport bénéfice/risque n'a pas été étudié

Il est important de rappeler que le rapport bénéfice/risque de REVOLADE a été seulement établi chez des adultes atteints de PTI chronique. REVOLADE ne doit pas être utilisé pour le des thrombopénies chimio-induites et des syndromes myélodysplasiques.¹

Le rapport bénéfice/risque de REVOLADE dans la population pédiatrique ayant un PTI n'a pas été établi. La population pédiatrique est définie par des personnes âgées de 0 à 18 ans.

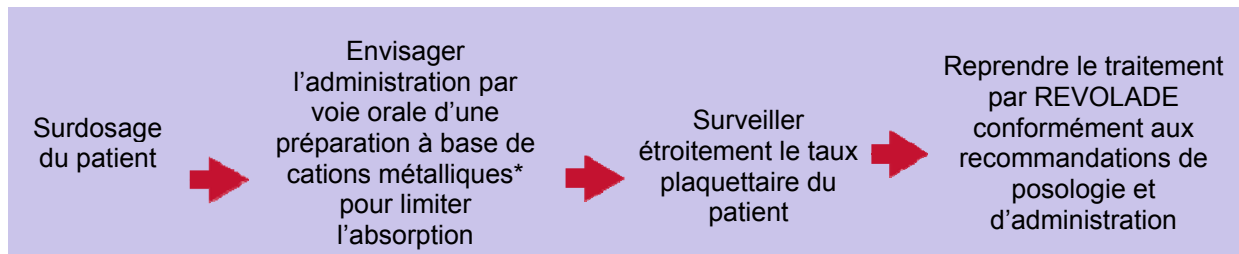


REVOLADE est également indiqué dans le traitement de la thrombopénie chez le patient adulte ayant une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC). Veuillez vous référer au « **Guide du médecin : REVOLADE en thrombopénie et VHC** ».

D/ Surdosage

En cas de survenue d'un surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de façon excessive et entraîner des complications thrombotiques/thrombo-emboliques.

En cas de surdosage les étapes suivantes doivent être respectées : ¹



*Les préparations contenant des cations métalliques tels que le calcium, le magnésium ou l'aluminium, chélatent avec REVOLADE et limitent l'absorption.

Veillez vous référer au RCP ci-joint pour une information complète concernant les mises en gardes spéciales et précautions d'emploi (rubrique 4.4) ou les effets indésirables (rubrique 4.8).

E/ Pack d'information pour les patients souffrant de PTI

Pour une optimisation des conditions « RMA », en pratique, le médecin **doit remettre à chaque patient souffrant de PTI** un pack d'information qui pourra aider le patient tout au long du traitement avec REVOLADE.

Ce pack contient un guide d'accompagnement ainsi qu'une copie de la notice. Le guide a pour but d'aider le patient à mieux comprendre son traitement et de l'informer sur les données de sécurité importantes. Il comprend également des exemples de planification des repas.



Veillez remettre un pack d'information à chaque patient!



Veillez commander à temps des exemplaires supplémentaires :

Votre PACK EDUCATIF contient 2 « Packs d'information pour les patients souffrant de PTI ». Des exemplaires supplémentaires peuvent être obtenus via le département MEDICAL Information de GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a. :

TEL : Belgique : 010/85 85 00 – Luxembourg : 0032 10/85 85 00

Mail : be.medinfo@gsk.com

Des packs d'information pour les patients en néerlandais et en allemand sont également disponibles. Veillez spécifier la langue lors de votre commande.

ANNEXE : Récapitulatif des surveillances

Avant la phase de traitement	Initiation de REVOLADE	Phase d'adaptation posologique	Phase de stabilisation de la dose
		Hémogramme (une fois par semaine)	Hémogramme (une fois par mois)
Surveillance hépatique*		Surveillance hépatique (toutes les 2 semaines)	Surveillance hépatique (une fois par mois)
Frottis de sang périphérique		Frottis de sang périphérique (une fois par semaine)	Frottis de sang périphérique (une fois par mois)
Surveillance ophtalmologique (cataractes)		Surveillance ophtalmologique (cataractes)	

*Surveillance hépatique: ALAT, ASAT et bilirubine sérique.

Références bibliographiques :

- 1 REVOLADE Résumé des caractéristiques du produit. Juin 2014.
- 2 Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, *et al.* Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2007; **357**: 2237–2247.
- 3 Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, *et al.* Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; **377**: 393–402. Erratum in *Lancet* 2011; **377**: 382.
4. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, *et al.* Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. *Blood* 2012; **120**: Abstract 2198.
5. Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematol* 2004; **76**: 205–213.
6. Saleh MN, Cheng G, Bussel JB, Burgess P, Bakshi K, Brainsky A, *et al.* Long-term safety and efficacy of eltrombopag in adults with chronic immune thrombocytopenia (ITP): report of up to 5.5 years of treatment in EXTEND. Poster presented at 54th Annual Meeting of the American Society of Hematology, Atlanta, USA, December 8–11 2012.
7. Bussel J, Cheng G, Saleh M, Mayer B, Vasey S, Brainsky A. Incidence of thromboembolic events across eltrombopag clinical trials in chronic immune thrombocytopenia (ITP). Presented at the 52nd Annual Meeting of the American Society of Hematology, Orlando, Florida, December 4–7 2010: Abstract 70.
8. Soderberg KC, Jonsson F, Winqvist O, Hagmar L, Feychting M. Autoimmune diseases, asthma and risk of haematological malignancies: a nationwide case-control study in Sweden. *Eur J Cancer* 2006; **42**: 3028–3033.
9. Williams DD, Peng B, Bailey CK, Wire MB, Deng Y, Park JW, *et al.* Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clin Ther* 2009; **31**: 764–776.

