

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

**PrDOPTELET®**

Comprimés d'avatrombopag

20 mg d'avatrombopag (sous forme de maléate), par voie orale

Code ATC : B02BX08

Agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.)  
SE-112 76  
Stockholm, Suède

Date d'approbation initiale :  
03 novembre 2023

Importé par :  
C.R.I.  
3544 North Service Road, Unit #400  
Burlington, Ontario  
L7N 3G2

Numéro de contrôle de la présentation : 251688

DOPTELET est une marque déposée de AkaRx Inc.

© 2023 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.). Tous les droits sont réservés.

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> ....	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	11
7.1.1 Femmes enceintes .....	11
7.1.2 Allaitement .....	11
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées .....	12
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>12</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	12
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	13
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques.....	19
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives .....	20
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	20
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	<b>20</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	20
9.3 Interactions médicament-comportement .....	21

9.4	Interactions médicament-médicament .....	21
9.5	Interactions médicament-aliment .....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire .....	22
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>23</b>
10.1	Mode d'action .....	23
10.2	Pharmacodynamie .....	23
10.3	Pharmacocinétique .....	23
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....</b>	<b>25</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>25</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>26</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>27</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	27
	Patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée .....	27
	Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique.....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>33</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>33</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT .....</b>	<b>36</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

DOPTELET (avatrombopag) est indiqué pour :

- le traitement de la thrombocytopénie grave chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique (MHC) et ayant une intervention invasive planifiée.
- le traitement de la thrombocytopénie chez les patients adultes atteints d'une thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique et ayant répondu de manière insuffisante au traitement précédent.

#### 1.1 Enfants

**Enfants (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DOPTELET chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication d'utilisation pour les enfants.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (65 ans et plus) :** Les études cliniques ayant évalué DOPTELET chez des patients atteints d'une MHC qui avaient une intervention invasive planifiée n'ont identifié aucune différence entre les réponses des patients âgés et des patients plus jeunes. L'étude clinique ayant évalué DOPTELET chez les patients atteints d'une TPI chronique n'avait pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse est différente de celles des patients plus jeunes.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

DOPTELET est contre-indiqué pour :

- les patients ayant déjà manifesté une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un de ses composants, y compris les ingrédients non médicinaux et les composants du récipient. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter le Tableau 5.

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- Pour les patients atteints d'une MHC, il convient d'effectuer une numération plaquettaire avant l'administration du traitement par DOPTELET et le jour même de l'intervention, afin de confirmer une augmentation adéquate du taux de plaquettes.
- Pour les patients atteints d'une TPI, la réponse du taux de plaquettes pendant le traitement guidera les modifications posologiques (voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Tableau 3 et Tableau 4).
- Pour les patients atteints d'une TPI chronique, DOPTELET peut être administré avec d'autres médicaments pour la TPI.
- Pour les patients atteints d'une TPI chronique et prenant des médicaments concomitants (c.-à-d., des doubles inhibiteurs modérés ou puissants ou des doubles inducteurs modérés ou puissants des enzymes CYP2C9 et CYP3A4 du cytochrome P450 [CYP]), la dose initiale de DOPTELET doit être modifiée (voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Tableau 2).

## 4.2 Dose recommandée et modification posologique

### **Patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée**

Commencer le traitement par DOPTELET avec des aliments de 10 à 13 jours avant l'intervention planifiée. La dose quotidienne recommandée pour DOPTELET est basée sur le taux de plaquettes du patient avant l'intervention planifiée (voir le Tableau 1). Les patients doivent subir leur intervention de 5 à 8 jours après la dernière dose de DOPTELET.

**Tableau 1 : Dose et durée recommandées pour les patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée**

Taux de plaquettes ( $\times 10^9/L$ )	Dose quotidienne	Durée
Moins de 40	60 mg (3 comprimés)	5 jours
40 à moins de 50	40 mg (2 comprimés)	5 jours

DOPTELET a été évalué uniquement dans le cadre d'un traitement de cinq jours, à raison d'une dose par jour, dans des essais cliniques menés sur des patients atteints d'une maladie hépatique chronique (voir la section [14.1 Essais cliniques par indication](#)). DOPTELET ne doit pas être administré dans le but de normaliser les taux de plaquettes aux patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

### **Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique**

Il convient d'utiliser la plus faible dose de DOPTELET nécessaire pour atteindre et maintenir un taux de plaquettes égal ou supérieur à  $50 \times 10^9/L$ , si nécessaire, pour réduire le risque de saignement. Les modifications posologiques sont basées sur la réponse du taux de plaquettes. Ne pas utiliser DOPTELET pour normaliser le taux de plaquettes.

**Posologie initiale :** Commencer le traitement par DOPTELET avec la dose initiale de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour avec des aliments pour tous les patients, à l'exception de ceux qui prennent des doubles inducteurs modérés ou puissants ou des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4 (voir le Tableau 2).

**Tableau 2 : Dose initiale de DOPTELET recommandée pour les patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique en fonction des médicaments concomitants**

Médicaments concomitants	Dose initiale recommandée
Doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4	20 mg (1 comprimé) trois fois par semaine
Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4	40 mg (2 comprimés) une fois par jour

**Surveillance :** Après le traitement initial par DOPTELET, effectuer une numération plaquettaire une fois par semaine jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit égal ou supérieur à  $50 \times 10^9/L$ . Ensuite, effectuer une numération plaquettaire une fois par mois, afin de maintenir le taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  et  $\leq 150 \times 10^9/L$ . Effectuer une numération plaquettaire une fois par semaine pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par DOPTELET.

Les modifications posologiques recommandées (voir le Tableau 3 et le Tableau 4) sont basées sur la réponse du taux de plaquettes et ont été établies à l'aide des données de modélisation et de simulation cliniques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Ne pas dépasser une dose quotidienne de 40 mg (2 comprimés).

**Tableau 3 : Modifications posologiques de DOPTELET chez les patients atteints d'une thrombocytémie immunitaire chronique**

Taux de plaquettes (x10 <sup>9</sup> /L)	Modification posologique ou mesure
Inférieur à 50 après au moins deux semaines de DOPTELET	<ul style="list-style-type: none"> <li>Augmenter d'un niveau de dose (voir le Tableau 4).</li> <li>Attendre deux semaines avant d'évaluer les effets de cette posologie et d'apporter d'autres modifications posologiques.</li> </ul>
Entre 150 et 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuer d'un niveau de dose (voir le Tableau 4).</li> <li>Attendre deux semaines avant d'évaluer les effets de cette posologie et d'apporter d'autres modifications posologiques.</li> </ul>
Supérieur à 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>Arrêter le traitement par DOPTELET.</li> <li>Augmenter la fréquence des numérations plaquettaires à deux fois par semaine.</li> <li>Lorsque le taux de plaquettes est inférieur à 150 x10<sup>9</sup>/L, diminuer d'un niveau de dose (voir le Tableau 4) et recommencer le traitement.</li> </ul>
Inférieur à 50 après quatre semaines de DOPTELET, 40 mg une fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par DOPTELET.</li> </ul>
Supérieur à 250 après deux semaines de DOPTELET, 20 mg une fois par semaine	<ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompre le traitement par DOPTELET.</li> </ul>

**Tableau 4 : Niveaux de dose de DOPTELET pour la titration chez les patients atteints d'une thrombocytémie immunitaire chronique**

Dose <sup>#</sup>	Niveau de dose
40 mg une fois par jour	6
40 mg trois fois par semaine <i>ET</i> 20 mg pour les quatre derniers jours de chaque semaine	5
<b>20 mg une fois par jour*</b>	<b>4</b>
20 mg trois fois par semaine	3
20 mg deux fois par semaine <i>OU</i> 40 mg une fois par semaine	2
20 mg une fois par semaine	1

\* Posologie initiale pour tous les patients, à l'exception de ceux qui prennent des doubles inducteurs modérés ou puissants ou des doubles inhibiteurs modérés ou puissants de CYP2C9 et CYP3A4 (voir le Tableau 2).

<sup>#</sup> Les patients qui prennent DOPTELET moins fréquemment qu'une fois par jour doivent prendre le médicament de la même manière d'une semaine à l'autre.

Niveau de dose 3 : trois jours non consécutifs par semaine (p. ex. lundi, mercredi et vendredi)

Niveau de dose 2 : deux jours non consécutifs par semaine (p. ex. lundi et vendredi)

Niveau de dose 1 : le même jour chaque semaine (p. ex. lundi)

**Arrêt :** Arrêter le traitement par DOPTELET si le taux de plaquettes ne devient pas égal ou supérieur à  $50 \times 10^9/L$  après quatre semaines de traitement à la dose maximale de 40 mg une fois par jour. Arrêter le traitement par DOPTELET si le taux de plaquettes est supérieur à  $250 \times 10^9/L$  après deux semaines de traitement à la dose de 20 mg une fois par semaine.

### ***Populations particulières***

#### Insuffisance rénale

Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Puisque nous disposons de peu de données cliniques, DOPTELET doit être utilisé avec prudence chez ces patients. Aucune donnée clinique n'est disponible pour les patients présentant un taux de clairance de la créatinine (ClCr) < 30 mL/min.

#### Personnes âgées (65 ans et plus)

Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients âgés de 65 ans et plus. Puisque nous disposons de peu de données cliniques, DOPTELET doit être utilisé avec prudence chez les patients âgés atteints d'une TPI chronique.

#### Enfants (moins de 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé une indication d'utilisation pour les enfants.

## **4.4 Administration**

### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée

DOPTELET doit être pris par voie orale une fois par jour, pendant cinq jours consécutifs, avec des aliments.

### Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

DOPTELET doit être pris par voie orale avec des aliments.

## **4.5 Dose oubliée**

### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée

Si une dose est oubliée, les patients doivent prendre la dose de DOPTELET oubliée dès qu'ils constatent cet oubli. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour remplacer une dose oubliée. Ils doivent prendre la dose suivante à l'heure prévue le jour suivant. Les cinq jours de traitement doivent être complétés.

### Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

Si une dose est oubliée, les patients doivent prendre la dose de DOPTELET oubliée dès qu'ils constatent cet oubli. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour remplacer une dose oubliée. Ils doivent prendre la dose suivante conformément à la posologie actuelle.

## **5 SURDOSAGE**

Il n'y a pas d'antidote spécifique pour un surdosage avec DOPTELET.

En cas de surdosage, le taux de plaquettes peut augmenter de manière excessive et accroître le risque de complications thrombotiques ou thromboemboliques. Il convient de surveiller étroitement le patient et le taux de plaquettes. Les complications thrombotiques sont traitées conformément à la

norme des soins.

Une hémodialyse ne devrait pas accélérer l'élimination de DOPTELET parce que seulement 6 % de DOPTELET est excrété par les reins et il se lie fortement aux protéines plasmatiques.

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

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 5 : Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / concentration / composition	Ingrédients non-médicinaux
Voie orale	Comprimé de 20 mg (équivalent à 23,6 mg d'avatrombopag maléate)	cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium <u>Pellicule</u> : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, oxyde de fer jaune et talc

### Description

Comprimés : 20 mg sous forme de comprimés ronds, biconvexes, jaunes et pelliculés portant l'inscription « AVA » gravée d'un côté et « 20 » gravée de l'autre côté.

DOPTELET est livré comme suit :

- une boîte contenant 1 plaquette alvéolée de 10 comprimés
- une boîte contenant 1 plaquette alvéolée de 15 comprimés
- une boîte contenant 2 plaquettes alvéolées de 15 comprimés (total de 30)

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

DOPTELET ne doit pas être administré aux patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou d'une thrombocytopénie immunitaire chronique dans le but de normaliser les taux de plaquettes. Il convient de surveiller les taux de plaquettes et de suivre les recommandations sur la posologie pour atteindre les taux de plaquettes cibles.

Le diagnostic de TPI chez l'adulte doit être confirmé par l'exclusion d'autres entités cliniques comprenant une thrombocytopénie. L'efficacité et l'innocuité de DOPTELET n'ont pas été établies pour le traitement d'autres affections thrombocytopéniques, y compris la thrombocytopénie induite par la chimiothérapie et les syndromes myélodysplasiques (SMD) (voir Syndromes myélodysplasiques).

### Cardiovasculaire

#### Prolongation de l'intervalle QTc

À des niveaux d'exposition moyen avec la concentration maximale ( $C_{max}$ ) semblables à ceux obtenus avec une dose de 40 mg, l'avatrombopag n'a pas prolongé l'intervalle QT de manière cliniquement pertinente. Selon l'analyse regroupée des données des essais cliniques menées chez des patients



atteints d'une maladie hépatique chronique, des prolongations moyennes de l'intervalle QTc >20 ms ne sont pas prévues avec la posologie thérapeutique recommandée la plus élevée. Cependant, il convient d'utiliser l'avatrombopag avec prudence lorsqu'il est administré en concomitance avec des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 et du CYP2C9, ou avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9, car ces médicaments peuvent augmenter le niveau d'exposition à l'avatrombopag. Des précautions doivent également être prises pour les patients présentant des polymorphismes de perte de fonction du CYP2C9, car ceux-ci peuvent augmenter le niveau d'exposition à l'avatrombopag.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DOPTELET n'a aucun effet ou a un effet négligeable sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

### **Effets hématologiques**

DOPTELET est un agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO). Des agonistes des récepteurs de la TPO ont été associés avec des complications thrombotiques ou thromboemboliques chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique ou d'une thrombocytopénie immunitaire chronique. Chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, des événements thromboemboliques (thrombose de la veine porte) sont survenus chez 0,4 % (1/274) des patients qui recevaient DOPTELET. Chez les patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques (artériels ou veineux) sont survenus chez 7 % (9/128) des patients qui recevaient DOPTELET.

Il convient d'envisager une augmentation possible du risque de complication thrombotique pendant l'administration de DOPTELET aux patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie, y compris, mais sans s'y limiter, un âge avancé, des périodes prolongées d'immobilisation, des tumeurs malignes, l'utilisation de contraceptifs ou d'un traitement hormonal substitutif, une chirurgie ou un traumatisme, l'obésité, le tabagisme et des conditions génétiques prothrombotiques (p. ex., le facteur V Leiden, la prothrombine 20210A, un déficit en antithrombine ou un déficit en protéine C ou S).

Il faut surveiller les patients qui reçoivent DOPTELET pour des signes et symptômes d'événements thromboemboliques et mettre en application un traitement rapidement.

### Récidive de thrombocytopénie

Une récidive de la thrombocytopénie après l'arrêt du traitement par DOPTELET (p. ex. un taux de plaquettes <math>10 \times 10^9/L</math> et <math>10 \times 10^9/L</math> inférieur au taux initial) pourrait survenir, comme il est prévu pour tout traitement par des agonistes des récepteurs de la TPO chez les patients atteints d'une TPI chronique. Il convient de vérifier le taux de plaquettes une fois par semaine, pendant au moins 4 semaines après l'arrêt du traitement par DOPTELET, et de surveiller les patients pour détecter tout signe ou symptôme d'événement hémorragique.

### Risque de fibrose de la réticuline de la moelle osseuse

Les agonistes des récepteurs de la TPO, y compris DOPTELET, peuvent augmenter le risque de développement ou de la progression des fibres de réticuline dans la moelle osseuse.

### Syndromes myélodysplasiques (SMD)

On craint théoriquement que les agonistes des récepteurs de la TPO, y compris le DOPELET, puissent stimuler la progression des tumeurs hématologiques malignes existantes telles que les SMD. Les agonistes des récepteurs de la TPO sont des facteurs de croissance qui stimulent l'expansion, la différenciation et la production de plaquettes des cellules progénitrices thrombopoïétiques. Le récepteur de la TPO est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée myéloïde.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

Il existe peu de renseignements sur l'utilisation de DOPELET chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (un score Child-Turcotte-Pugh correspondant à la classe C, un score MELD [Model for End-Stage Liver Disease] > 24) ayant une intervention invasive planifiée. DOPELET doit être utilisé chez ces patients uniquement si le bénéfice attendu l'emporte sur les risques attendus.

### **Sensibilité au lactose**

Le comprimé DOPELET contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au lactose ou au galactose (p. ex. un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre DOPELET.

### **Chirurgie majeure**

L'efficacité et l'innocuité de DOPELET n'ont pas été établies chez les patients atteints de MHC qui doivent subir une intervention chirurgicale majeure, telles qu'une intervention neurochirurgicale, une thoracotomie, une laparotomie ou la résection d'un organe.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

#### Patients atteints d'une MHC et ayant une intervention planifiée

Il convient d'effectuer une numération plaquettaire avant l'administration du traitement par DOPELET et le jour même de l'intervention, afin de confirmer une augmentation adéquate du taux de plaquettes.

#### Patients atteints d'une TPI

Après le traitement initial par DOPELET, effectuer une numération plaquettaire une fois par semaine jusqu'à ce que le taux de plaquettes soit égal ou supérieur à  $50 \times 10^9/L$ . Ensuite, effectuer une numération plaquettaire une fois par mois. Il convient d'effectuer une numération plaquettaire une fois par semaine pendant au moins quatre semaines après l'arrêt du traitement par DOPELET (voir la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique, Tableau 2).

#### Frottis sanguin périphérique et formule sanguine complète (FSC) :

On pense que l'augmentation du taux de réticuline dans la moelle osseuse est le résultat de la stimulation des récepteurs de la TPO, ce qui entraîne une augmentation de la numération des mégacaryocytes dans la moelle osseuse, qui peuvent par la suite libérer des cytokines. Une augmentation du taux de réticuline peut être suggérée par des changements morphologiques dans les cellules sanguines périphériques et peut être détectée par une biopsie de la moelle osseuse. Par conséquent, il est recommandé de rechercher des anomalies morphologiques dans les cellules à l'aide d'un frottis sanguin périphérique et d'une formule sanguine complète (FSC) avant et pendant le traitement par DOPETLET.

Biopsie de la moelle osseuse :

Une coloration de la réticuline de la moelle osseuse doit être envisagée lorsque des frottis sanguins périphériques anormaux sont observés chez les patients atteints d'une TPI chronique traités par DOPTELET.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

L'avatrombopag n'a pas affecté la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez des rats mâles exposés à 15 fois, et des rats femelles exposés à 79 fois, l'ASC observée chez des patients atteints d'une TPI à la dose maximale recommandée de 40 mg une fois par jour (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

- **Risque tératogène**

Aucun effet n'a été démontré sur l'embryon ou le fœtus de rats ayant reçu des doses d'avatrombopag allant jusqu'à 100 mg/kg/jour (niveau d'exposition 37 fois plus élevé que chez l'humain basé sur l'ASC pour une TPI) ou des lapins ayant reçu des doses d'avatrombopag allant jusqu'à 600 mg/kg/jour (niveau d'exposition 24 fois plus élevé que chez l'humain basé sur l'ASC pour une TPI) (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

Les résultats des études sur la reproduction animale suggèrent que DOPTELET peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les données disponibles sur DOPTELET chez les femmes enceintes sont insuffisantes pour confirmer un risque de développement anormal associé au médicament. Dans les études sur la reproduction animale, l'administration orale de l'avatrombopag entraîne un développement anormal lorsqu'il est administré pendant l'organogenèse chez les lapins et pendant l'organogenèse et la lactation chez les rats. Cependant, ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition basés sur une ASC considérablement plus élevée que l'ASC observée chez des patients atteints d'une TPI à la dose maximale recommandée de 40 mg une fois par jour, soit un niveau d'exposition 24 fois plus élevé que chez l'humain basé sur l'ASC (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). DOPTELET n'est pas recommandé pour les femmes enceintes.

#### **7.1.2 Allaitement**

Il n'existe aucun renseignement sur la présence de l'avatrombopag dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. L'avatrombopag a été détecté dans le lait des rats femelles en lactation à une concentration comparable à la concentration mesurée dans le plasma (voir [Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)). Lorsqu'un médicament est présent dans le lait animal, il est probablement présent dans le lait humain. En raison des effets indésirables graves possibles du DOPTELET chez un enfant allaité, l'allaitement n'est pas recommandé pendant un traitement par DOPTELET et pendant au moins deux semaines après la dernière dose.

Une femme qui allaite et reçoit DOPTELET pendant de brèves périodes, comme avant une intervention invasive, doit interrompre l'allaitement et pomper et jeter son lait pendant le traitement et pendant deux semaines après la dernière dose de DOPTELET, afin de minimiser l'exposition d'un enfant allaité. Il convient de conseiller aux femmes qui allaitent et reçoivent un traitement par DOPTELET à long terme

de ne pas allaiter pendant le traitement par DOPTELET et pendant au moins deux semaines après la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (moins de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité de DOPTELET chez les enfants n'ont pas été établies. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication d'utilisation pour les enfants.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (65 ans et plus) :** Les études cliniques ayant évalué DOPTELET chez des patients atteints d'une MHC qui avaient une intervention invasive planifiée n'ont identifié aucune différence entre les réponses des patients plus âgés et les patients plus jeunes.

L'étude clinique ayant évalué DOPTELET chez les patients atteints d'une TPI chronique n'avait pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer si leur réponse est différente de celles des patients plus jeunes. En général, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de DOPTELET chez les patients âgés et de leur surveillance, en raison de la fréquence plus élevée d'une diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'un autre traitement médicamenteux.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

#### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique

L'innocuité de DOPTELET a été évaluée dans deux essais internationaux (ADAPT-1 et ADAPT-2) de conception identique, soit à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo. Les 430 participants étaient atteints d'une maladie hépatique chronique et d'une thrombocytopénie. Ils ont reçu DOPTELET (n=274) ou un placebo (n=156) une fois par jour pendant 5 jours avant une intervention planifiée, et l'innocuité a été évaluée après les doses. Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de leur taux de plaquettes initial moyen :

- Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles (moins de  $40 \times 10^9/L$ ) ayant reçu 60 mg de DOPTELET une fois par jour, pendant 5 jours
- Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés (40 à moins de  $50 \times 10^9/L$ ) ayant reçu 40 mg de DOPTELET une fois par jour, pendant 5 jours

La majorité des patients étaient des hommes (65 %) et l'âge médian des sujets était de 58 ans (plage : 19 à 86 ans). La distribution raciale et ethnique était blanche (60 %), asiatique (33 %), noire (3 %) et autres (3 %).

Les événements indésirables apparus au cours du traitement (ÉIAT) les plus courants (chez  $\geq 3$  % des patients) dans les groupes traités par DOPTELET (60 mg ou 40 mg), par rapport au placebo, dans les données regroupées des deux essais étaient une pyrexie (10 % vs 9 %), des douleurs abdominales (7 % vs 6 %), des nausées (7 % vs 7 %), des maux de tête (6 % vs 6 %), de la fatigue (4 % vs 3 %) et un œdème périphérique (3 % vs 2 %) (Tableau 6).

## Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

L'innocuité de DOPTELET a été évaluée dans quatre essais cliniques menés chez des patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique : deux essais de phase 3 (un essai à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo et un essai à répartition aléatoire à double insu et contrôlé par un médicament actif) et deux essais de phase 2 (un essai à doses multiples, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo et un essai de prolongation ouverte) chez 161 patients au total.

Les données de l'innocuité regroupées de ces quatre essais cliniques comprennent 128 patients ayant reçu de 2,5 à 40 mg de DOPTELET une fois par jour, pour une durée médiane d'exposition de 29,1 semaines, et ayant subi une évaluation de l'innocuité après les doses. La majorité des patients traités par DOPTELET étaient des femmes (63 %) et l'âge médian des sujets était de 50,5 ans (plage : 18 à 88 ans). La distribution raciale et ethnique était blanche (84 %), noire (6 %), asiatique (6 %) et autres (6 %).

Les ÉIAT les plus courants (chez  $\geq 10$  % des patients) dans les groupes traités par DOPTELET, par rapport au placebo, étaient des maux de tête (31 % vs 14 %), de la fatigue (28 % vs 9 %), une contusion (26 % vs 18 %), une épistaxis (19 % vs 18 %), une infection des voies respiratoires supérieures (15 % vs 5 %), une arthralgie (13 % vs 0 %), un saignement des gencives (13 % vs 0 %), des pétéchies (11 % vs 9 %) et une nasopharyngite (10 % vs 0 %) (Tableau 7).

### **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

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

## Patients atteints d'une maladie hépatique chronique

**Tableau 6 : Événements indésirables apparus au cours du traitement chez  $\geq 1$  % des patients atteints d'une MHC traités par DOPTELET (taux supérieurs au placebo) – Données regroupées des essais ADAPT-1 et ADAPT-2**

Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement					
	Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles (<40 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés ( $\geq 40$ à <50 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohortes des taux de plaquettes initiaux combinées (<50 x10 <sup>9</sup> /L)	
	DOPTELET 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=91) n (%)	DOPTELET 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Total DOPTELET (N=274) n (%)	Total Placebo (N=156) n (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>						
Anémie	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0	4 (2)	1 (1)
Leucopénie	2 (1)	0	1 (1)	0	3 (1)	0

Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement					
	Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles (<40 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés (≥40 à <50 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohortes des taux de plaquettes initiaux combinées (<50 x10 <sup>9</sup> /L)	
	DOPTELET 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=91) n (%)	DOPTELET 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Total DOPTELET (N=274) n (%)	Total Placebo (N=156) n (%)
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>						
Douleurs abdominales	10 (6)	6 (7)	8 (7)	4 (6)	18 (7)	10 (6)
Ascites	3 (2)	2 (2)	2 (2)	0	5 (2)	2 (1)
Vomissements	2 (1)	2 (2)	3 (3)	0	5 (2)	2 (1)
Varices œsophagiennes	3 (2)	0	2 (2)	0	5 (2)	0
Gastrite	2 (1)	0	1 (1)	0	3 (1)	0
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>						
Pyrexie	18 (11)	8 (9)	9 (8)	6 (9)	27 (10)	14 (9)
Fatigue	7 (4)	4 (4)	3 (3)	1 (2)	10 (4)	5 (3)
Œdème périphérique	5 (3)	2 (2)	4 (4)	1 (2)	9 (3)	3 (2)
Frissons	0	0	3 (3)	0	3 (1)	0
<b>Infections et infestations</b>						
Infection urinaire	1 (1)	2 (2)	3 (3)	0	4 (2)	2 (1)
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention</b>						
Douleurs liées à l'intervention	8 (5)	2 (2)	0	0	8 (3)	2 (1)
Contusion	3 (2)	1 (1)	1 (1)	0	4 (2)	1 (1)
<b>Investigations</b>						
Diminution du taux de neutrophiles	2 (1)	0	3 (3)	0	5 (2)	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>						
Spasmes musculaires	0	0	3 (3)	0	3 (1)	0

Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement					
	Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles (<40 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés (≥40 à <50 x10 <sup>9</sup> /L)		Cohortes des taux de plaquettes initiaux combinées (<50 x10 <sup>9</sup> /L)	
	DOPTELET 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=91) n (%)	DOPTELET 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Total DOPTELET (N=274) n (%)	Total Placebo (N=156) n (%)
<b>Troubles psychiatriques</b>						
Insomnie	3 (2)	0	2 (2)	0	5 (2)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>						
Toux	1 (1)	1 (1)	3 (3)	0	4 (2)	1 (1)
Dyspnée	1 (1)	0	3 (3)	0	4 (2)	0

MedDRA Version 19.1

Pour la cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles, l'incidence des événements indésirables graves apparus au cours du traitement était de 7 % (11/159) dans le groupe de traitement par 60 mg de DOPTELET. Pour la cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés, l'incidence des événements indésirables graves était de 8 % (9/115) dans le groupe de traitement par 40 mg de DOPTELET. L'événement indésirable grave le plus courant signalé avec DOPTELET était l'hyponatrémie. Deux patients traités par DOPTELET (0,7 %) ont développé de l'hyponatrémie.

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, des événements thromboemboliques (thrombose de la veine porte) sont survenus chez 0,4 % (1/274) des patients traités par DOPTELET.

Des ÉIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement par DOPTELET sont survenus chez deux patients du groupe de traitement par 60 mg de DOPTELET. L'anémie et la myalgie ont été signalées chez un seul patient (0,4 %) et la pyrexie a été signalée chez un deuxième patient (0,4 %). Les signalements d'anémie et de myalgie ont été considérés comme étant des événements indésirables graves liés au traitement.

Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

**Tableau 7 : Événements indésirables apparus au cours du traitement chez  $\geq 2$  % des patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique (taux supérieurs au placebo) – Données regroupées des essais cliniques**

Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement	
	DOPTELET (N=128) n (%)	Placebo (N=22) n (%)
<b>Troubles des systèmes sanguin et lymphatique</b>		
Thrombocytopénie	18 (14)	0
Augmentation de la tendance aux ecchymoses	4 (3)	0
<b>Troubles oculaires</b>		
Irritation oculaire	3 (2)	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Saignements des gencives	16 (13)	0
Diarrhée	12 (9)	0
Nausées	12 (9)	0
Hémorragie buccale	10 (8)	0
Vomissements	10 (8)	0
Constipation	6 (5)	0
Douleur dans la région supérieure de l'abdomen	5 (4)	0
Inconfort abdominal	4 (3)	0
Flatulences	4 (3)	0
Reflux gastro-œsophagien	4 (3)	0
Hémorroïdes	4 (3)	0
Douleur abdominale	3 (2)	0
<b>Troubles généraux et réactions au site d'administration</b>		
Fatigue	36 (28)	2 (9)
Œdème périphérique	7 (6)	0
Asthénie	6 (5)	0
Douleur	4 (3)	0
Enflure périphérique	4 (3)	0
Œdème	3 (2)	0
<b>Infections et infestations</b>		
Infection des voies respiratoires supérieures	19 (15)	1 (5)
Nasopharyngite	13 (10)	0
Influenza	6 (5)	0



Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement	
	DOPTELET (N=128)	Placebo (N=22)
	n (%)	n (%)
Pharyngite	6 (5)	1 (5)
Cellulite	3 (2)	0
Herpès buccal	3 (2)	0
Pied d'athlète (tinea pedis)	3 (2)	0
Infection urinaire	3 (2)	0
<b>Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention</b>		
Contusion	33 (26)	4 (18)
<b>Investigations</b>		
Augmentation du taux de plaquettes	8 (6)	0
Diminution du taux de plaquettes	6 (5)	0
Augmentation du taux sanguin de lactate déshydrogénase	5 (4)	0
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	4 (3)	0
Augmentation du taux d'aspartate aminotransférase	3 (2)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		
Diminution de l'appétit	4 (3)	0
Carence en fer	4 (3)	0
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>		
Arthralgie	16 (13)	0
Douleur dans les extrémités	12 (9)	1 (5)
Maux de dos	11 (9)	0
Myalgie	6 (5)	0
Douleur musculosquelettique	5 (4)	0
Douleur thoracique musculosquelettique	4 (3)	0
Raideur musculosquelettique	4 (3)	0
<b>Troubles du système nerveux</b>		
Maux de tête	39 (31)	3 (14)
Étourdissements	11 (9)	1 (5)
Hypoesthésie	4 (3)	0
Paresthésie	4 (3)	0
Migraine	3 (2)	0

Système de classes d'organes / Terme privilégié	Groupe de traitement	
	DOPTELET (N=128) n (%)	Placebo (N=22) n (%)
<b>Troubles psychiatriques</b>		
Insomnie	12 (9)	1 (5)
Anxiété	3 (2)	0
<b>Troubles rénaux et urinaires</b>		
Hématurie	4 (3)	0
<b>Troubles des organes de reproduction et du sein</b>		
Ménorragie	4 (3)	0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>		
Épistaxis	24 (19)	4 (18)
Toux	9 (7)	0
Dyspnée	7 (6)	0
Douleur oropharyngée	6 (5)	0
Congestion nasale	3 (2)	0
Rhinorrhée	3 (2)	0
<b>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</b>		
Pétéchies	14 (11)	2 (9)
Ecchymoses	8 (6)	0
Cloques de sang	3 (2)	0
Prurit	3 (2)	0
<b>Troubles vasculaires</b>		
Hypertension	7 (6)	1 (5)

MedDRA Version 19.1.

Chez les patients atteints de thrombocytopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques (artériels ou veineux) sont survenus chez 7 % (9/128) des patients traités par DOPTELET.

Un pourcentage plus élevé de patients a présenté des ÉIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement dans le groupe du médicament à l'étude avatrombopag (13,3 % [17/128] des patients), par rapport au groupe du placebo (0 %). Les systèmes de classes d'organes présentant les plus fréquents ÉIAT ayant entraîné l'arrêt du traitement par DOPTELET étaient les troubles du système nerveux et les investigations (3,9 % [5/128] des patients chacun), suivis des troubles des systèmes sanguin et lymphatique et des troubles gastro-intestinaux (1,6 % [2/128] des patients chacun). Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement par DOPTELET qui ont été signalés chez plus d'un patient comprenaient une augmentation du taux de plaquettes (3,9 % [5/128]) et des maux de tête (1,6 % [2/128]). L'incidence des ÉIAT graves était de 25 % (32/128) dans le groupe traité par DOPTELET (données de l'innocuité regroupées). Les ÉIAT graves signalés chez plus d'un patient traité par DOPTELET comprenaient une thrombocytopénie (6,3 % [8/128]), des vomissements (3,1 % [4/128]) et une diminution du taux de plaquettes (2,3 %

[3/128]), suivis d'un accident vasculaire cérébral, d'une gastrite hémorragique, de maux de tête, d'un purpura thrombocytopénique immunitaire et de nausées (1,6 % [2/128] chacun).

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

#### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique

Des événements indésirables apparus au cours du traitement chez <1 % des patients traités par DOPTLET (incidence plus élevée par rapport au placebo, survenus chez au moins deux patients sont présentés ci-dessous. Les événements sont classés par système de classes d'organes.

*Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : neutropénie

*Troubles oculaires* : hémorragie sous-conjonctivale

*Troubles gastro-intestinaux* : inconfort abdominal, gastrite chronique, ulcère duodéal, inconfort épigastrique, hémorragie gastro-intestinale, reflux gastro-œsophagien, hémorroïdes et maux de dents

*Troubles généraux et réactions au site d'administration* : inconfort à la poitrine, malaise, douleur, ecchymose au site de ponction du vaisseau

*Infections et infestations* : nasopharyngite, pneumonie

*Investigations* : augmentation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang, présence de sang dans l'urine

*Troubles du métabolisme et de la nutrition* : hyperkaliémie, hyponatrémie

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif* : douleurs aux os, myalgie

*Troubles psychiatriques* : dépression

*Troubles rénaux et urinaires* : insuffisance rénale aiguë

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : dysphonie

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : érythème

*Troubles vasculaires* : hypertension

#### Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

Les événements indésirables apparus au cours du traitement chez <2 % des patients traités par DOPTLET (incidence plus élevée par rapport au placebo, survenus chez au moins deux patients sont présentés ci-dessous. Les événements sont classés par système de classes d'organes.

*Troubles des systèmes sanguin et lymphatique* : leucocytose, splénomégalie

*Troubles gastro-intestinaux* : sensibilité de l'abdomen, caries dentaires, hémorragie gastrique, cloques dans la muqueuse buccale, stomatite, maux de dents

*Troubles généraux et réactions au site d'administration* : inconfort à la poitrine, pyrexie

*Troubles du système immunitaire* : allergies saisonnières

*Infections et infestations* : gingivite, sinusite, infection virale des voies respiratoires supérieures

*Blessure, empoisonnement et complications liées à l'intervention* : lacération

*Investigations* : augmentation du taux de gastrine dans le sang, augmentation de la tension artérielle, gain de poids

*Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif* : inconfort dans les membres, spasmes musculaires

*Troubles du système nerveux* : accident vasculaire cérébral, dysgueusie, inconfort à la tête

*Troubles psychiatriques* : irritabilité

*Troubles des organes de reproduction et du sein* : aménorrhée

*Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux* : maladie pulmonaire obstructive chronique, dyspnée à l'effort, inconfort des sinus paranasaux

*Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés* : acné, hyperhidrose, sueurs nocturnes, urticaire

*Troubles vasculaires* : hématome, varice

#### **8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives**

##### **Résultats des essais cliniques**

Mis à part les effets prévus sur les taux de plaquettes, DOPTELET n'a eu aucun effet cliniquement important sur les paramètres de laboratoire dans les études menées sur des patients atteints d'une maladie hépatique chronique et d'une thrombocytopénie.

Dans les études menées sur des patients présentant une thrombocytopénie immunitaire chronique, des diminutions anormalement marquées du taux d'hémoglobine ont été observées chez un pourcentage plus élevé de patients traités par DOPTELET (9,5 % [12/126]) que de patients traités par placebo (4,5 % [1/22]). Des diminutions anormalement marquées du taux de lymphocytes ont été observés chez un pourcentage plus élevé de patients traités par DOPTELET (9,5 % [12/126]) que de patients traités par placebo (0 patient).

#### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population d'une taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'en estimer avec fiabilité la fréquence ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament.

*Troubles du système immunitaire* : des réactions d'hypersensibilité, y compris un prurit, une éruption cutanée, une sensation d'étouffement, un érythème, un œdème pharyngé, une éruption maculaire, une enflure du visage et une enflure de la langue.

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

Le métabolisme de l'avatrombopag est médié par les enzymes CYP3A4 et CYP2C9 du cytochrome P450 (CYP). Les études sur les interactions médicamenteuses avec des modulateurs de CYP3A et CYP2C9 modérés ou puissants suggèrent que CYP2C9 joue un rôle important, par rapport au CYP3A4, dans le métabolisme oxydatif de l'avatrombopag. Les doses initiales recommandées pour l'avatrombopag chez les patients qui prennent des doubles modulateurs modérés à puissants du CYP3A4 et du CYP2C9 sont indiquées dans le Tableau 2.

L'avatrombopag est un substrat de la protéine de transport glycoprotéine P (P-gp). L'utilisation concomitante de vérapamil, un inhibiteur de la P-gp, a entraîné une modification modérée du niveau d'exposition. Cependant, aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans l'augmentation du taux de plaquettes. Aucune modification posologique n'est recommandée avec les inhibiteurs de la P-gp tels que le vérapamil et la cyclosporine. La dose recommandée d'avatrombopag est basée sur le taux de plaquettes du patient, qui doit être surveillée conformément à la section 4.2 Dose recommandée et modification posologique.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique

On ne s'attend pas à ce que les interactions médicamenteuses aient un effet cliniquement important sur le taux de plaquettes en raison de la courte durée du traitement de 5 jours. Aucune modification posologique n'est nécessaire pour les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

#### Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

La liste des médicaments du Tableau 8 est basée sur des études cliniques menées chez des sujets en bonne santé et sur une modélisation pharmacocinétique et pharmacodynamique (PCPD).

**Tableau 8 : Effets des médicaments concomitants sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag**

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4 (p. ex. fluconazole, itraconazole et ritonavir)	EC/T	L'administration concomitante de 400 mg de fluconazole à l'état d'équilibre a augmenté le niveau d'exposition (ASC) au DOPTELET de 116 % et l'administration concomitante de 200 mg d'itraconazole a augmenté le niveau d'exposition (ASC) au DOPTELET de 37 %.	Réduire la dose initiale de DOPTELET, surveiller le taux de plaquettes et modifier la dose au besoin (voir 4.2 <u>Dose recommandée et modification posologique</u> ).
Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne et rifampicine)	EC/T	L'administration concomitante de 600 mg de rifampicine à l'état d'équilibre a diminué le niveau d'exposition (ASC) au DOPTELET de 43 %.	Augmenter la dose initiale recommandée de DOPTELET, surveiller le taux de plaquettes et modifier la dose au besoin (voir 4.2 <u>Dose recommandée et modification posologique</u> ).

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteur de la P-gp (p. ex. cyclosporine, digoxine, rivaroxaban et vérapamil)	EC/T	L'administration concomitante d'une dose unique de 400 mg de cyclosporine a diminué le niveau d'exposition (ASC) au DOPTELET de 17 %.	Aucune modification posologique n'est nécessaire.

EC = essai clinique; T = théorique/modélisation PCPD

### Médicaments pour le traitement de la TPI

Dans les essais cliniques, les médicaments utilisés en association avec l'avatrombopag pour le traitement de la TPI comprenaient les corticostéroïdes, le danazol, la dapsonne et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV). Le taux de plaquettes doit être surveillé pendant l'utilisation concomitante d'avatrombopag avec d'autres médicaments pour le traitement de la TPI afin d'éviter que le taux de plaquettes ne dépasse la plage recommandée.

### Études in vitro pour lesquelles les interactions médicament-médicament possibles n'ont pas été évaluées en clinique

Enzymes CYP : L'avatrombopag n'inhibe pas CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A, n'induit pas CYP1A, CYP2B6, CYP2C ou CYP3A, et induit faiblement CYP2C8 et CYP2C9.

### Systèmes de transporteurs

L'avatrombopag inhibe le transporteur d'anions organiques (OAT) 3 et la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP), mais pas le polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 ou 1B3, le transporteur de cations organiques (OCT) 2 ou OAT1. L'avatrombopag n'est pas un substrat de OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ou OAT3.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration d'une dose unique de 40 mg de DOPTELET lors d'un repas faible en matières grasses et en calories, ou un repas ou riches en matières grasses et en calories, à des volontaires en bonne santé, a entraîné une diminution de la variabilité intra-sujet du niveau d'exposition à l'avatrombopag, par rapport à une administration à jeun. Par conséquent, l'administration de DOPTELET à jeun n'est pas bioéquivalente à son administration avec des aliments. DOPTELET doit être administré avec des aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ; 10.3 Pharmacocinétique).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

L'avatrombopag est un agoniste de petite taille du récepteur de la TPO, administré par voie orale, qui stimule la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des cellules progénitrices de la moelle osseuse, ce qui entraîne une augmentation de la production de plaquettes. L'avatrombopag ne rivalise pas avec la TPO pour se lier au récepteur de la TPO et il amplifie l'effet de la TPO sur la production de plaquettes.

### 10.2 Pharmacodynamie

#### Réponse des plaquettes

L'avatrombopag administré à des patients adultes a entraîné une augmentation dose- et exposition-dépendantes des taux de plaquettes. L'augmentation des taux de plaquettes a d'abord été observée 3 à 5 jours après le début du traitement, et l'effet maximum a été atteint après 10 à 13 jours. Après le traitement, les taux de plaquettes ont diminué graduellement pour se stabiliser autour des valeurs initiales.

#### Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude croisée, en double insu et contrôlée par placebo et par témoin positif menée chez des sujets en bonne santé (N = 47), une dose unique de 100 mg d'avatrombopag n'a eu aucun effet pharmacodynamique sur l'intervalle QTc de l'ECG et la  $C_{max}$  moyenne était de 125 ng/mL. D'autre part, la  $C_{max}$  moyenne obtenue avec la posologie recommandée la plus élevée de 60 mg une fois par jour pendant 5 jours était de 352 ng/mL. Des prolongations moyennes de l'intervalle QTc >20 ms ne sont pas prévus avec la posologie recommandée la plus élevée, selon l'analyse regroupée des données des essais cliniques menées chez des patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

#### Pharmacocinétique et pharmacodynamique de population

Des analyses de la pharmacocinétique de population (Pop-PC) et de la pharmacocinétique et la pharmacodynamique (PCPD) de l'avatrombopag ont été effectuées sur les dossiers de 577 sujets comprenant des volontaires en bonne santé et de patients atteints d'une TPI. Des doses uniques et/ou multiples d'avatrombopag variant de 1 à 100 mg ont été administrées par voie orale. Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints d'une TPI, l'avatrombopag été évalué uniquement avec un schéma posologique quotidien (voir 14.1 Essais cliniques par indication). Les modèles finaux de Pop-PCPD ont été utilisés pour effectuer des simulations afin d'appuyer la recommandation de doses.

### 10.3 Pharmacocinétique

L'avatrombopag a démontré une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après l'administration de doses uniques de 10 mg (0,5 fois la dose approuvée la plus faible) à 80 mg (1,3 fois la dose recommandée la plus élevée). Chez des sujets en bonne santé ayant reçu 40 mg d'avatrombopag, la moyenne géométrique (%CV) de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) était de 166 (84 %) ng/mL et l'aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps extrapolée à l'infini ( $ASC_{0-inf}$ ) était de 4 198 (83 %) ng·h/mL. La pharmacocinétique de l'avatrombopag était comparable entre les sujets en bonne santé et les patients atteints d'une maladie hépatique chronique.

**Tableau 9 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de l'avatrombopag**

	$C_{\max}$ (ng/mL) <sup>a</sup>	$T_{\max}$ <sup>b</sup>	$t_{1/2}$ (h) <sup>c</sup>	$ASC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) <sup>a</sup>	CL (L/h)	Vd (L)
<b>Dose unique moyenne - 40 mg</b>	166	5,0	18	4 198	6,9	180

a : moyenne géométrique; b : médiane; c : moyenne arithmétique

**Absorption :** Le délai médian avant la concentration maximale ( $T_{\max}$ ) était de 5 à 6 heures après l'administration de la dose.

#### Effet des aliments

Chez des volontaires en bonne santé, l'administration d'une dose unique de 40 mg de DOPTLET pendant un repas faible en matières grasses et en calories (500 calories, 3 g de matières grasses, 15 g de protéines et 108 g de glucides), ou un repas riche en matières grasses et en calories (918 calories, 59 g de matières grasses, 39 g de protéines et 59 g de glucides) a entraîné une diminution de la variabilité du niveau d'exposition à l'avatrombopag intra-sujet d'environ 11 % à 60 % avec des aliments, par rapport à une administration à jeun. Par conséquent, l'administration de DOPTLET à jeun n'est pas bioéquivalente à son administration avec des aliments. DOPTLET doit être administré avec des aliments (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

**Distribution :** Des études in vitro laissent envisager que l'avatrombopag est fortement lié aux protéines du plasma humain (> 96 %). Le volume de distribution apparent de l'avatrombopag chez les patients atteints d'une thrombocytopénie et d'une maladie hépatique chronique est d'environ 180 L, selon une analyse pharmacocinétique de population, alors que le volume de distribution apparent chez les patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique est d'environ 235 L, ce qui évoque une distribution étendue de l'avatrombopag.

**Métabolisme :** L'avatrombopag est principalement métabolisé par les enzymes CYP2C9 et CYP3A4.

**Élimination :** L'avatrombopag est excrété principalement dans les selles. Après l'administration d'une dose unique de 20 mg de <sup>14</sup>C-avatrombopag à des volontaires masculins en bonne santé, 88 % de la dose a été récupérée dans les selles et 6 %, dans l'urine. Parmi les 88 % des substances liées au médicament retrouvées dans les selles, 77 % ont été identifiées comme étant la molécule originale (34 %) ou le métabolite 4-hydroxy (44 %). Aucun métabolite de l'avatrombopag n'a été détecté dans le plasma. La demi-vie d'élimination moyenne dans le plasma (%CV) de l'avatrombopag est d'environ 19 heures (19 %). La clairance moyenne (%CV) de l'avatrombopag est estimée à 6,9 L/h (29 %).

#### **Populations et états pathologiques particuliers**

**Enfants :** L'effet de l'âge (moins de 18 ans) sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag est inconnu.

**Personnes âgées :** L'âge n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag.

**Sexe :** Le sexe n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag.



**Polymorphisme génétique :** Les polymorphismes de perte de fonction CYP2C9\*2 et CYP2C9\*3 entraînent une réduction de l'activité enzymatique du CYP2C9. Une analyse pharmacogénomique regroupée des études de l'avatrombopag a démontré que les sujets hétérozygotes pour les polymorphismes de perte de fonction de CYP2C9 (métabolisants intermédiaires [n=24]) ont eu un niveau d'exposition environ 1,4 fois plus élevé, et les sujets homozygotes pour les polymorphismes de perte de fonction de CYP2C9 (métabolisants faibles [n=2]) ont eu un niveau d'exposition environ 2 fois plus élevé, que celui des sujets exprimant un CYP2C9 de type sauvage (métabolisants normaux [n=94]).

**Origine ethnique :** L'origine ethnique n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag.

**Insuffisance hépatique :** Une insuffisance hépatique (Child-Turcotte-Pugh (CTP) de classe A, B et C ou un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) de 4 à 23 n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag.

**Insuffisance rénale :** Une insuffisance rénale de légère à modérée (CrCl  $\geq 30$  mL/min) n'a eu aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag. L'effet d'une insuffisance rénale grave (CrCl  $< 30$  mL/min, Cockcroft-Gault), y compris le cas des patients traités par hémodialyse, sur la pharmacocinétique de l'avatrombopag est inconnu.

**Poids corporel :** Aucun effet cliniquement significatif du poids n'a été détecté sur le taux de plaquettes. Cependant, peu de données sont disponibles pour des poids inférieurs à 50 kg ou supérieurs à 100 kg.

## 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à température ambiante (15 °C à 30 °C). Conserver les comprimés dans l'emballage d'origine.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction de manipulation particulière n'est requise pour DOPTelet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

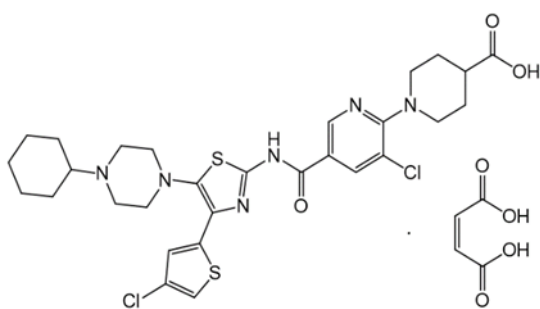
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Avatrombopag maléate

Nom chimique : 4-acide pipéridine carboxylique, 1-[3-chloro-5-[[[4-(4-chloro-2-thiényle)-5-(4-cyclohexyl-1-pipérazinyl)-2-thiazolyl]amino]carbonyl]-2-pyridinyl]-, (2Z)-2-butènedioate (1:1)

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$  et 765,73

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'avatrombopag maléate est une poudre de couleur blanche à blanc cassé. Il est très soluble dans le 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone, le diméthylsulfure et le *N*-méthylpyrrolidone, légèrement soluble dans le méthanol et l'éthanol (déshydraté) et pratiquement insoluble dans l'eau, l'acétonitrile, l'acétone, l'acétate éthylique, l'hexane et le méthyl tert-butyl éther.

La solubilité aqueuse de l'avatrombopag maléate mesurée à divers pH indique que le médicament est pratiquement insoluble à un pH de 1 à 11.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Patients atteints d'une maladie hépatique chronique et ayant une intervention planifiée

**Tableau 10 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une maladie hépatique chronique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage) (ans)	Sexe
ADAPT-1	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Cohorte 1 <sup>a</sup> : 60 mg (3 comprimés de 20 mg; une fois par jour, aux Jours 1 à 5)	Ava = 90 Placebo = 48	Ava : 55,6 (29 - 78)  Placebo : 55,1 (25 - 76)	Ava : H = 72,2 % F = 27,8 % Placebo : H = 66,7 % F = 33,3 %
		Cohorte 2 <sup>b</sup> : 40 mg (2 comprimés de 20 mg; une fois par jour, aux Jours 1 à 5) 5 jours	Ava = 59 Placebo = 34	Ava : 57,5 (19 - 77)  Placebo : 57,8 (30 - 76)	Ava : H = 62,7 % F = 37,3 % Placebo : H = 70,6 % F = 29,4 %
			Total : 231	Total : 56,3 (19 - 78)	Total : H = 68,4 % F = 31,6 %
ADAPT-2	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Cohorte 1 <sup>a</sup> : 60 mg (3 comprimés de 20 mg; une fois par jour, aux Jours 1 à 5)	Ava = 70 Placebo = 43	Ava : 58,6 (20 - 86)  Placebo : 57,3 (27 - 77)	Ava : H = 71,4 % F = 28,6 % Placebo : H = 62,8 % F = 37,2 %
		Cohorte 2 <sup>b</sup> : 40 mg (2 comprimés de 20 mg; une fois par jour, aux Jours 1 à 5) 5 jours	Ava = 58 Placebo = 33	Ava : 57,9 (29 - 77)  Placebo : 59,2 (39 - 81)	Ava : H = 56,9 % F = 43,1 % Placebo : H = 51,5 % F = 48,5 %
			Total : 204	Total : 58,2 (20 - 86)	Total : H = 62,3 % F = 37,7 %

Ava = avatrombopag

<sup>a</sup> Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles (<40×10<sup>9</sup>/L)

<sup>b</sup> Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés (≥40 à <50×10<sup>9</sup>/L)

L'efficacité de DOPTelet pour le traitement de la thrombocytopénie grave chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, et ayant une intervention invasive planifiée, a été établie dans deux essais multicentriques de conception identique, soit à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo (ADAPT-1 et ADAPT-2). Dans chaque essai, les patients ont été répartis entre la cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles ( $<40 \times 10^9/L$ ) et la cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés ( $\geq 40$  à  $<50 \times 10^9/L$ ), en fonction de leur taux de plaquettes initial. Ensuite, les patients ont été répartis de manière aléatoire dans un rapport de 2:1 au groupe du DOPTelet ou au groupe du placebo. Les patients ont été stratifiés selon le statut du carcinome hépatocellulaire (CHC) et le risque de saignement (faible, modéré ou élevé) lié à l'intervention élective.

Les patients de la cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles ont reçu 60 mg de DOPTelet ou le placebo correspondant une fois par jour, pendant 5 jours. Les patients de la cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés ont reçu 40 mg de DOPTelet ou le placebo correspondant une fois par jour, pendant 5 jours. Les patients admissibles devaient subir leur intervention (risque de saignement faible, modéré ou élevé) 5 à 8 jours après leur dernière dose du traitement. Les populations de patients des cohortes de taux de plaquettes initiaux faibles et élevées étaient comparables. Elles comprenaient des hommes (66 %) et des femmes (35 %), l'âge médian était de 58 ans et la distribution raciale et ethnique était blanche (61 %), asiatique (34 %) et noire (3 %). Au total, 24,8 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus, 4,6 %, de 75 ans et plus, et 1 seul patient (0,2 %) était âgé de 85 ans et plus. Les scores MELD des patients variaient de  $< 10$  (37,5 %), de 10 à 14 (46,3 %) et plus de  $> 14$  à  $< 24$  (16,2 %). Les patients présentaient un score d'insuffisance hépatique de Child-Turcotte-Pugh de classe A (56,4 %), de classe B (38,1 %) ou de classe C (5,6 %).

Dans l'étude ADAPT-1, la cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles avait un taux de plaquettes initial moyen de  $31,1 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par DOPTelet et de  $30,7 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par placebo, alors que la cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés avait un taux de plaquettes initial moyen de  $44,3 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par DOPTelet et de  $44,9 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par placebo.

Dans l'étude ADAPT-2, la cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles avait un taux de plaquettes initial moyen de  $32,7 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par DOPTelet et de  $32,5 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par placebo, alors que la cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés avait un taux de plaquettes initial moyen de  $44,3 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par DOPTelet et de  $44,5 \times 10^9/L$  pour le groupe traité par placebo.

Dans les deux cohortes des taux de plaquettes initiaux, les groupes de traitement par DOPTelet et par placebo, les patients ont subi divers types d'interventions planifiées dont le risque de saignement variait de faible à élevé. Dans l'ensemble, la majorité des patients (60,8 % [248/408]) de tous les groupes de traitement ont subi des interventions associées à un faible risque de saignement (p. ex. endoscopie gastro-intestinale ou colonoscopie), 17,2 % (70/408) des patients ont subi des interventions associées à un risque modéré de saignement (p. ex. biopsie du foie ou chimioembolisation pour un carcinome hépatocellulaire), et 22,1 % (90/408) des patients ont subi des interventions associées à un risque élevé de saignement (p. ex. interventions dentaires, ablation par radiofréquence et cathétérisme vasculaire). Les pourcentages de patients ayant subi des interventions à risque de saignement faible, modérée ou élevé étaient comparables entre les groupes de traitement par DOPTelet et par placebo.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité était le pourcentage de patients n'ayant pas eu besoin d'une transfusion de plaquettes, ou de tout autre traitement de sauvetage, pour un saignement

après la répartition aléatoire et jusqu'à 7 jours après une intervention élective. D'autres paramètres d'évaluation secondaires de l'efficacité comprenaient le pourcentage des patients ayant atteints un taux de plaquettes  $>50 \times 10^9/L$  le jour de l'intervention et le changement dans le taux de plaquettes entre la visite d'évaluation initiale et le jour de l'intervention.

Les répondants étaient définis comme étant des sujets n'ayant pas eu besoin d'une transfusion de plaquettes, ou de tout autre traitement de sauvetage, pour un saignement après la répartition aléatoire et jusqu'à 7 jours après une intervention planifiée. Les traitements suivants ont été considérés comme étant des traitements de sauvetage pour la prise en charge du risque de saignement associé à une intervention : une transfusion de sang total, une transfusion de concentré de globules rouges (GB), une transfusion de plaquettes, l'administration de plasma frais congelé (PFC) ou de cryoprécipité, la vitamine K, la desmopressine, le facteur VII activé recombinant, l'acide aminocaproïque ou l'acide tranéxamique, ou des chirurgies ou interventions de radiologie effectuées pour atteindre une hémostasie et contrôler une perte de sang. Dans les deux cohortes des taux de plaquettes initiaux, les patients des groupes de traitement par DOPTELET présentaient un plus grand pourcentage de répondants que les groupes de traitement par placebo correspondants, et cette différence était cliniquement et statistiquement significative (Tableau 11).

**Tableau 11 : Pourcentage des patients n'ayant pas reçu une transfusion de plaquettes, ou tout autre traitement de sauvetage, pour un saignement en fonction de la cohorte des taux de plaquettes initiaux et du groupe de traitement – ADAPT-1 et ADAPT-2**

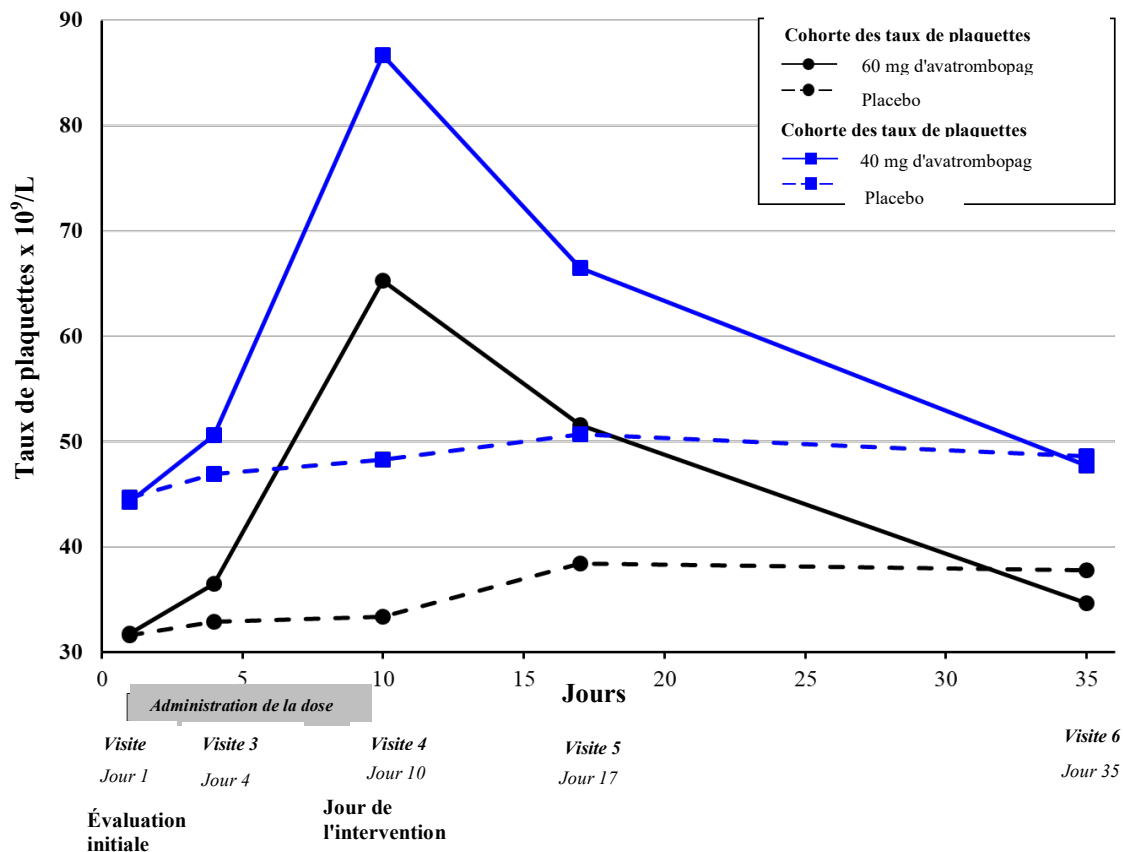
Cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles ( $<40 \times 10^9/L$ )				
Catégorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTELET 60 mg (n=90)	Placebo (n=48)	DOPTELET 60 mg (n=70)	Placebo (n=43)
Répondants IC à 95 % <sup>a</sup>	66 % (56, 75)	23 % (11, 35)	69 % (58, 79)	35 % (21, 49)
Différence de pourcentage par rapport au placebo <sup>b</sup> IC à 95 % <sup>c</sup>	43 % (27, 58)		34 % (16, 52)	
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001		0,0006	
Cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés ( $\geq 40$ à $<50 \times 10^9/L$ )				
Catégorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	DOPTELET 40 mg (n=59)	Placebo (n=34)	DOPTELET 40 mg (n=58)	Placebo (n=33)
Répondants IC à 95 % <sup>a</sup>	88 % (80, 96)	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)
Différence de pourcentage par rapport au placebo <sup>b</sup> IC à 95 % <sup>c</sup>	50 % (32, 68)		55 % (37, 73)	
Valeur p <sup>d</sup>	< 0,0001		< 0,0001	

- a. Intervalle de confiance bilatéral à 95 % basé sur une approximation normale.
- b. Différence de pourcentage par rapport au placebo = Pourcentage des répondants au DOPTELET – Pourcentage des répondants au placebo.
- c. Intervalle de confiance à 95 % basé sur une approximation normale.
- d. Par un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié selon le risque de saignement de l'intervention.

De plus, les deux essais ont démontré un pourcentage plus élevé de sujets ayant atteint le taux de plaquettes cible de  $\geq 50 \times 10^9/L$  le jour de l'intervention (paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité) dans les groupes traités par DOPTELET et les groupes traités par placebo des deux cohortes (cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles – ADAPT-1 : 69 % vs 4 %, respectivement;  $p < 0,0001$ , ADAPT-2 : 67 % vs 7 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ; cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés – ADAPT-1 : 88 % vs 21 %, respectivement;  $p < 0,0001$  : ADAPT-2 : 93 % vs 39 %, respectivement;  $p < 0,0001$ ). Les deux essais ont également démontré un changement moyen plus important dans le taux de plaquettes entre la visite d'évaluation initiale et le jour de l'intervention (paramètre d'évaluation secondaire de l'efficacité) dans les deux groupes traités par DOPTELET par rapport aux groupes traités par placebo des deux cohortes (cohorte des taux de plaquettes initiaux faibles – ADAPT-1 :  $32 \times 10^9/L$  vs  $0,8 \times 10^9/L$ , respectivement;  $p < 0,0001$ ; ADAPT-2 :  $31,3 \times 10^9/L$  vs  $3,0 \times 10^9/L$ , respectivement;  $p < 0,0001$ ; cohorte des taux de plaquettes initiaux élevés – ADAPT-1 :  $37,1 \times 10^9/L$  vs  $1,0 \times 10^9/L$ , respectivement;  $p < 0,0001$ ; ADAPT-2 :  $44,9 \times 10^9/L$  vs  $5,9 \times 10^9/L$ , respectivement;  $p < 0,0001$ ).

Une augmentation des taux de plaquettes a été observée dans les deux groupes traités par DOPTELET au fil du temps, à partir du Jour 4 après la dose. Les taux de plaquettes ont atteint un maximum au Jour 10 à 13 et ils ont commencé à diminuer 7 jours après l'intervention, pour revenir près des valeurs initiales au Jour 35 (Figure 1).

**Figure 1 : Taux de plaquettes moyen en fonction du groupe de traitement et du jour de visite – Données regroupées de ADAPT-1 et ADAPT-2 (série d'analyse complète)**



**Patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique**

**Tableau 12 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour une thrombocytopénie immunitaire chronique**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (plage) (ans)	Sexe
302	Essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo	Dose initiale de 20 mg; titration de la dose à 5 mg ou 40 mg  26 semaines	Ava = 32  Placebo = 17  Total : 49	Ava : 46,4 (20 - 69)  Placebo : 41,2 (18 - 65)  Total : 44,6 (18 - 69)	Ava : H = 28,1 % F = 71,9 %  Placebo : H = 52,9 % F = 47,1 %  Total : H = 36,7 % F = 63,3 %

Ava = avatrombopag

L'efficacité de DOPTELET chez les patients adultes atteints de thrombocytopénie immunitaire chronique a été évaluée dans un essai multicentrique de phase 3, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlé par placebo. Les patients avaient précédemment reçu un ou plusieurs traitements à long terme pour la thrombocytopénie immunitaire, et leur taux moyen de plaquettes était  $<30 \times 10^9/L$  à la visite de sélection et à la visite d'évaluation initiale. Les patients ont été stratifiés en fonction du statut de splénectomie, le taux de plaquettes initial ( $\leq 15 \times 10^9/L$  ou  $>15 \times 10^9/L$  à  $<30 \times 10^9/L$ ) et l'utilisation concomitante d'un médicament pour une thrombocytopénie immunitaire chronique concomitante, puis répartis de manière aléatoire (2:1) dans le groupe de traitement par DOPTELET ou le groupe de traitement par placebo pendant 6 mois. Les patients ont reçu une dose initiale de 20 mg une fois par jour, et les doses subséquentes ont été modifiées en fonction de la réponse des plaquettes.

Les patients des groupes de traitement par DOPTELET et par placebo présentaient des taux de plaquettes moyens [ET] comparables ( $14,1 [8,6] \times 10^9/L$  et  $12,7 [7,8] \times 10^9/L$ , respectivement). La distribution raciale et ethnique des patients était blanche (94 %), asiatique (4 %) et noire (2 %). Au total, 8,2 % des patients étaient âgés de 65 ans et plus et aucun patient n'était âgé de 75 ans et plus. La durée médiane d'exposition était de 26 semaines pour les patients traités par DOPTELET et de 6 semaines pour les patients traités par placebo. Dans les groupes de traitement par DOPTELET et placebo, respectivement, 11 (34,4 %) et 5 (29,4 %) patients avaient des antécédents de splénectomie, alors que 15 (46,9 %) et 7 (41,2 %) patients utilisaient des médicaments concomitants contre la TPI à la visite d'évaluation initiale.

Le paramètre d'évaluation principal de l'efficacité de cet essai était le nombre cumulatif de semaines pendant lesquelles le taux de plaquettes était  $\geq 50 \times 10^9/L$  au cours de la période de traitement de 6 mois, sans traitement de sauvetage. La période pendant laquelle les taux de plaquettes sont demeurés  $\geq 50 \times 10^9/L$  sans traitement de sauvetage a été plus longue pour les sujets traités par DOPTELET que pour les sujets ayant reçu un placebo (médiane de 12,4 [0, 25] vs 0 [0, 2] semaines, respectivement,  $p < 0,0001$ ; Tableau 13).

**Tableau 13 : Nombre cumulatif de semaines de réponse des plaquettes - Essai de phase 3 sur des patients atteints d'une thrombocytopénie immunitaire chronique**

Analyse du paramètre d'évaluation principal de l'efficacité	DOPTELET (n=32)	Placebo (n=17)
<b>Nombre cumulatif de semaines de réponse des plaquettes*</b>		
Moyenne (ET)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Médiane	12,4	0,0
Min, Max	0, 25	0, 2
valeur p du test de la somme de rangs de Wilcoxon	< 0,0001	

Max, maximum; Min, minimum; ET, écart type.

\* Le nombre cumulatif de semaines de réponse des plaquettes est défini comme étant le nombre total de semaines pendant lesquelles le taux de plaquettes est demeuré  $\geq 50 \times 10^9/L$  pendant 6 mois de traitement, sans traitement de sauvetage.

De plus, un plus grand pourcentage de sujets du groupe de traitement par DOPTELET avait un taux de plaquettes  $\geq 50 \times 10^9/L$  au Jour 8, par rapport au placebo ( $21/32 [66 \%$  vs  $0/17 [0,0 \%$ ], respectivement (IC à 95 % : 47, 86;  $p < 0,0001$ ).



## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement microbiologique n'est requis pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

L'avatrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez les souris, les rats, les chiens ou les singes et il est fonctionnellement actif uniquement chez les humains et les chimpanzés. Cet effet spécifique à l'espèce est dû à la structure unique du récepteur de la TPO. Par conséquent, ces espèces animales ne sont pas des modèles pour les effets indésirables possibles sur la cible liés à la pharmacologie de l'avatrombopag dans les études de toxicologie générale, de toxicologie pour la reproduction et de cancérogénicité. En l'absence de modèles non cliniques permettant d'étudier les effets possibles sur la cible, il est reconnu que le programme de toxicologie n'a pas la capacité d'évaluer pleinement l'innocuité de l'avatrombopag par une étude approfondie de la pharmacologie. L'évaluation toxicologique s'est donc limitée à l'identification des effets hors cibles possibles.

Dans les études de toxicité à doses répétées, des lésions gastriques liées au traitement ont été observées chez les souris, les rats et les singes cynomolgus. Chez ces espèces, l'avatrombopag a causé des changements histopathologiques dans la muqueuse fundique de l'estomac glandulaire, caractérisés par une dégénérescence de l'épithélium glandulaire et une diminution des cellules pariétales différenciées. Cet effet n'était pas associé à une réponse inflammatoire ou à tout autre signe d'érosion ou de formation d'ulcère. La gravité des lésions gastriques dépendait de la dose et la durée d'administration de l'avatrombopag, et elles ont démontré une tendance claire de réversibilité pendant la période de rétablissement. Ces changements histologiques dans l'estomac ont été accompagnés d'une augmentation du taux de gastrine sérique chez les animaux, et ils étaient réversibles même après un traitement à long terme.

Les niveaux d'exposition (aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps [ASC]) à des doses qui n'étaient pas associées à des lésions gastriques (concentration sans effet nocif observé [CSENO]) dans toutes les espèces étaient de 2 à 23 fois plus élevés que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée pour une TPI. Chez les souris, le niveau d'exposition était de 9 à 23 fois plus élevé et des CSENO de 20 et 80 mg/kg ont été signalées. Chez les rats, le niveau d'exposition était de 6 à 11 fois plus élevé et des CSENO de 20 et 30 mg/kg ont été signalées. Chez les chiens, le niveau d'exposition était 5 fois plus élevée et une CSENO de 30 mg/kg a été signalée. Chez les singes, le niveau d'exposition était de 2 à 6 fois plus élevé et des CSENO de 5, 10 et plus de 15 mg/kg ont été signalées pour des changements gastriques.

Une toxicité rénale réversible a été observée dans les études de toxicité à doses répétées menées chez les chiens, mais pas chez les souris, les rats ou les singes. Les changements comprenaient une augmentation du taux d'azote uréique sanguin, du taux de créatinine, du taux de protéines urinaires et du volume urinaire; une diminution du débit de filtration glomérulaire et du débit effectif du plasma, accompagnées de changements histologiques (régénération des cellules épithéliales des tubules proximaux). Le niveau d'exposition systémique à la CSENO était 5 fois plus élevé que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 40 mg par jour (TPI).

Une dégénérescence et une nécrose des muscles squelettiques réversibles ont été observées chez une souche de rat (rats F344) et chez des singes cynomolgus dans des études de toxicité à doses répétées. Ces résultats ont été observés à des niveaux d'exposition systémique 7 fois (rat) et 1 fois (singe) plus élevés que le niveau d'exposition chez l'humain à la dose maximale recommandée de 40 mg par jour (TPI). Cependant, ces résultats ont été observés uniquement dans des études à court terme. Aucune lésion n'a été observée chez d'autres espèces (souris, rats Sprague Dawley, chiens).

### **Cancérogénicité :**

Dans des études de cancérogénicité de deux ans, l'avatrombopag a été administré par voie orale à des doses de 20, 60 et 160 mg/kg/jour chez des souris et à des doses de 20, 50 et 160 mg/kg/jour chez des rats. L'avatrombopag induit une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs carcinoïdes gastriques de cellules neuroendocrines (cellules entérochromaffines) dans l'estomac à une dose de 160 mg/kg chez les rats femelles. La dose de 160 mg/kg/jour a produit des niveaux d'exposition 81 fois plus élevés que l'ASC observée chez des patients atteints de TPI avec la dose maximale recommandée chez l'humain de 40 mg une fois par jour (TPI). Des tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales ont été observées chez des souris exposées à l'avatrombopag, mais l'incidence des tumeurs n'était pas statistiquement différente de celle des animaux traités par l'excipient. Les tumeurs observées chez une souris femelle à la dose de 60 mg/kg et chez une souris mâle à la dose de 160 mg/kg ont entraîné des niveaux d'exposition 19 fois et 45 fois plus élevés que l'ASC observée chez des patients avec la dose maximale recommandée chez l'humain de 40 mg une fois par jour (TPI). La cause probable des carcinoïdes gastriques était considérée l'hypergastrinémie prolongée observée dans les études de toxicité. Les carcinoïdes gastriques liés à l'hypergastrinémie chez les rongeurs sont habituellement considérés de faible risque ou pertinence pour les humains. Une néphropathie chronique non néoplasique a été observée chez les deux espèces et les deux sexes, à des doses initiales de 60 mg/kg chez la souris et de 50 mg/kg chez le rat, ce qui a entraîné des niveaux d'exposition 19 fois (souris) et 25 fois (rats) plus élevés que l'ASC observée chez des patients à la dose maximale recommandée chez l'humain de 40 mg une fois par jour (TPI). La néphropathie était responsable des décès précoces chez les souris et rats femelles du groupe ayant reçu la dose élevée.

L'avatrombopag n'était pas mutagène dans un test de mutation inverse bactérienne in vitro (test d'Ames), ou clastogène dans un test des aberrations chromosomiques de lymphocytes humains in vitro ou dans un test du micronoyau de la moelle osseuse de rat in vivo.

### **Toxicologie pour la reproduction et le développement :**

L'avatrombopag n'a pas affecté la fertilité et les premiers stades du développement embryonnaire chez des rats mâles exposés à 15 fois, et des rats femelles exposés à 79 fois, l'ASC observée chez des patients à la dose maximale recommandée de 40 mg une fois par jour pour la TPI.

Dans les études du développement de l'embryon et du fœtus, l'avatrombopag a été administré pendant l'organogenèse à des doses de 100, 300 et 1000 mg/kg/jour chez des rats et à des doses de 100, 300 et 600 mg/kg/jour chez des lapins. Il n'y a eu aucun effet sur l'embryon ou le fœtus chez des rats ayant reçu jusqu'à 100 mg/kg/jour d'avatrombopag (niveau d'exposition 37 fois plus élevé que l'ASC chez l'humain pour une TPI) ou chez des lapins ayant reçu jusqu'à 600 mg/kg/jour d'avatrombopag (niveau d'exposition 24 fois plus élevé que l'ASC chez l'humain pour une TPI). Une augmentation de l'incidence des variations squelettiques a été observée chez des rats à des doses supérieures à 300 mg/kg/jour, et de faibles diminutions du poids des fœtus ont été observées à la dose maternellement toxique de 1000 mg/kg/jour. Chez les lapins, des avortements spontanés ont été

observés à toutes les doses testées, et une diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée à des doses de 300 et 600 mg/kg/jour. Les niveaux d'exposition à la dose la plus faible de 100 mg/kg/jour étaient 7 fois plus élevés que l'ASC des patients à la dose maximale recommandée de 40 mg une fois par jour (TPI).

Lors des études du développement prénatal et postnatal chez les rats, l'avatrombopag a été administré pendant les périodes d'organogenèse et de lactation à des doses de 5 à 600 mg/kg/jour. Les doses de 100, 300 et 600 mg/kg/jour ont causé une toxicité maternelle caractérisée par un état moribond ou un décès, et entraînant la perte totale des portées, ainsi qu'une diminution du poids et une augmentation du taux de mortalité des petits. La majorité de la mortalité est survenue 14 à 21 jours après la naissance. À une dose de 50 mg/kg/jour n'ayant pas produit une toxicité maternelle significative, l'avatrombopag a augmenté le taux de mortalité des petits 4 à 21 jours après la naissance, et de la mortalité s'est produite jusqu'au Jour 25 après la naissance. La dose de 50 mg/kg/jour a également ralenti le gain de poids chez les petits, ce qui a retardé leur maturation sexuelle. Il n'y a eu aucun effet sur le comportement ou la reproduction de la progéniture. La dose de 50 mg/kg/jour a entraîné des niveaux d'exposition chez la mère de 30 fois, et chez les petits 2 fois, plus élevés que l'ASC observée chez les patients à la dose maximale recommandée de 40 mg une fois par jour (TPI).

L'avatrombopag a été détecté dans le lait des rates allaitantes 24 heures après l'administration d'une dose unique de 3 mg/kg de [<sup>14</sup>C]avatrombopag par voie orale. Les paramètres pharmacocinétiques de l'avatrombopag dans le lait étaient comparables à ceux dans le plasma, avec un rapport d'exposition à la radioactivité liée à l'avatrombopag (lait vs plasma) de 0,94.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### Pr DOPTELET®

#### Comprimés d'avatrombopag maléate

Veuillez lire cette fiche d'information avant de commencer à prendre **DOPTELET** et chaque fois que vous recevez un nouvel approvisionnement. Les renseignements présentés ici représentent un résumé et ne couvrent pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **DOPTELET**.

#### Pour quoi DOPTELET est-il utilisé?

- Pour traiter la thrombocytopénie grave (faible taux de plaquettes) chez les adultes atteints d'une maladie hépatique chronique (MHC) et devant subir une intervention médicale ou dentaire.
- Pour traiter un faible taux de plaquettes chez les adultes atteints d'une thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique lorsqu'un autre traitement n'a pas fonctionné.

#### Comment DOPTELET agit-il?

DOPTELET agit en aidant à augmenter le taux de plaquettes dans le sang. Les plaquettes sont des cellules sanguines qui aident le sang à coaguler, et ainsi, à réduire ou prévenir les saignements.

#### Quels sont les ingrédients de DOPTELET?

Ingrédient médicinal : avatrombopag maléate

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre et stéarate de magnésium. Pellicule des comprimés : alcool polyvinylique, dioxyde de titane, macrogol 3350, oxyde de fer jaune et talc.

#### DOPTELET est offert sous la forme posologique suivante :

Comprimés : 20 mg d'avatrombopag (sous forme de maléate)

#### Ne prenez pas DOPTELET si :

- vous êtes allergique à l'avatrombopag ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament (voir la section intitulée **Quels sont les ingrédients de DOPTELET?**). Si vous n'êtes pas certain(e), consultez votre professionnel de la santé avant de prendre DOPTELET.

#### Afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament, mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez déjà eu un caillot sanguin ou vous présentez un risque de caillots sanguins
- si vous êtes atteint(e) d'un trouble causé par des cellules sanguines mal formées ou qui ne fonctionnent pas correctement (syndromes myélodysplasiques)
- si vous êtes atteint(e) de graves problèmes de foie (un score Child-Turcotte-Pugh correspondant à la classe C, un score MELD (Model for End-Stage Liver Disease) > 24)
- si vous avez une intolérance héréditaire rare au lactose ou au galactose.

## **Autres mises en garde à connaître :**

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

DOPTELET ne devrait pas affecter votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Cependant, ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner de machines tant que vous ne savez pas de quelle manière DOPTELET vous affecte.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte, vous pensez être enceinte ou vous prévoyez de devenir enceinte, demandez des conseils auprès d'un professionnel de la santé avant de prendre ce médicament. DOPTELET n'est pas recommandé pendant la grossesse et pour les femmes qui prévoient devenir enceintes.

DOPTELET peut passer dans votre lait maternel. N'allaitiez pas pendant votre traitement par DOPTELET et pendant au moins 2 semaines après votre dernière dose. Demandez les conseils d'un professionnel de la santé pour connaître la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant cette période.

### **Examens et tests**

Si vous prenez DOPTELET pour traiter votre faible taux de plaquettes dû à une maladie hépatique chronique avant une intervention médicale ou dentaire planifiée, votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de plaquettes avant que vous ne receviez DOPTELET et de nouveau le jour de votre intervention.

Si vous prenez DOPTELET pour traiter votre faible taux de plaquettes dû à une thrombocytopénie immunitaire chronique, votre professionnel de la santé vérifiera votre taux de plaquettes avant et pendant le traitement ainsi que pendant une période d'au moins quatre semaines après l'arrêt de votre traitement par DOPTELET.

### **Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

Cela comprend les médicaments utilisés pour augmenter le taux de plaquettes dans le sang, tels que les corticostéroïdes, le danazol, la dapsonne et les immunoglobulines intraveineuses (IgIV).

DOPTELET peut être affecté par d'autres médicaments et peut nécessiter une modification de posologie lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments. Cela peut dépendre de la durée de votre traitement par DOPTELET.

### **Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec DOPTELET :**

- Certains médicaments antifongiques comme l'itraconazole et le fluconazole
- Certains médicaments pour prévenir et traiter la tuberculose comme la rifampicine

### **Comment prendre DOPTELET :**

- Avalez les comprimés en entier avec de la nourriture.
- Prenez DOPTELET en suivant exactement les instructions de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera le nombre de comprimés de DOPTELET que vous devez prendre et quand commencer à les prendre.
- Votre professionnel de la santé peut modifier votre dose de DOPTELET en fonction de votre taux de plaquettes.

**Dose habituelle :**

Si vous êtes atteint(e) d'une maladie hépatique chronique et vous avez une intervention médicale ou dentaire planifiée

- Le traitement par DOPTELET commence habituellement 10 à 13 jours avant l'intervention planifiée.
- Votre dose dépendra de votre taux de plaquettes.
- La dose habituellement recommandée est de 40 mg (2 comprimés) ou 60 mg (3 comprimés) tous les jours, pendant 5 jours d'affilée.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera combien de comprimés vous devez prendre et quand les prendre.

Si vous êtes atteint(e) d'une thrombocytopénie immunitaire chronique

- La dose initiale habituellement recommandée est de 20 mg (1 comprimé) par jour. Si vous prenez certains autres médicaments, vous pourriez recevoir une dose initiale différente.
- Votre professionnel de la santé vous indiquera combien de comprimés vous devez prendre et quand les prendre.
- Votre professionnel de la santé surveillera votre taux de plaquettes régulièrement et modifiera votre dose au besoin.

**Surdosage :**

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

**Dose oubliée :**

Avant une intervention médicale ou dentaire planifiée

- Si vous oubliez une dose, contactez votre professionnel de la santé pour obtenir des instructions supplémentaires concernant la posologie.

Thrombocytopénie immunitaire chronique

- Si vous oubliez une dose de DOPTELET, prenez-la dès que vous constatez l'oubli. Ne prenez pas deux doses en même temps pour remplacer la dose oubliée. Prenez votre prochaine dose au moment prévu.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés au DOPTELET?**

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

Les effets secondaires les plus couramment signalés lorsque DOPTELET est utilisé pour traiter un faible taux de plaquettes chez des adultes atteints d'une maladie hépatique chronique (MHC) et devant subir une intervention médicale ou dentaire sont les suivants :

- fièvre
- maux d'estomac
- état nauséux (nausées et vomissements)

- maux de tête
- fatigue
- enflure des mains ou des pieds
- frissons
- infection urinaire
- spasmes musculaires
- difficulté à dormir (insomnie)
- toux
- essoufflement

Les effets secondaires les plus couramment signalés lorsque DOPTelet est utilisé pour traiter un faible taux de plaquettes chez des adultes atteints d'une thrombocytopénie immunitaire (TPI) chronique sont les suivants :

- maux de tête
- étourdissements
- difficulté à dormir (insomnie)
- nervosité
- démangeaisons ou douleur aux yeux
- fatigue
- ecchymoses
- saignement des gencives
- diarrhée
- mal de cœur (nausées et vomissements)
- constipation
- douleur et inconfort abdominaux
- saignements de nez
- nez qui coule, mal de gorge et toux (infection des voies respiratoires supérieures)
- raideur articulaire
- taches mauves ou rouges sur la peau
- diminution de l'appétit
- augmentation de la tension artérielle

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Caillots sanguins dans une artère ou une veine (y compris la veine porte) :</b> de l'enflure, des douleurs ou une sensibilité dans les jambes, les mains ou les pieds, un rythme cardiaque rapide, de l'essoufflement, des douleurs ou une sensibilité dans l'estomac et des douleurs thoraciques			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Réactions allergiques</b> : de la difficulté à respirer ou avaler, une enflure de la langue, des lèvres et du visage, une éruption cutanée, des démangeaisons et de l'urticaire			√
<b>Faible taux de sodium dans le sang (hyponatrémie)</b> : nausées et vomissements, maux de tête, confusion, perte d'énergie, somnolence et fatigue, agitation et irritabilité, faiblesse musculaire, spasmes et crampes, convulsions et coma			√

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

#### Déclaration des effets secondaires

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

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

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

#### Entreposage :

Conservez DOptelet à température ambiante entre 15 °C et 30 °C. Conservez les comprimés de DOptelet dans l'emballage d'origine.

N'utilisez pas ce médicament après la date d'expiration indiquée sur la boîte et sur chaque alvéole après « EXP ». La date d'expiration correspond au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament dans les eaux usées ou les déchets ménagers. Demandez à votre pharmacien ou à un autre professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.



**Pour en savoir davantage au sujet de DOPTELET :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : <https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/?lang=fr>; le site Web du fabricant : [www.sobi.ca](http://www.sobi.ca), ou en téléphonant au 1-833-697-0049.

Le présent dépliant a été rédigé par Swedish Orphan Biovitrum AB (publ).

DOPTELET est une marque déposée de AkaRx inc.

© 2023 Swedish Orphan Biovitrum AB (publ.). Tous les droits sont réservés.

Dernière révision : 03 novembre 2023