

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doptelet 20 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient de l'avatrombopag maléate équivalent à 20 mg d'avatrombopag.

Excipient à effet notoire

Un comprimé pelliculé contient 120,8 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rond biconvexe jaune pâle de 7,6 mm portant l'inscription « AVA » gravée d'un côté et « 20 » de l'autre côté.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Doptelet est indiqué dans le traitement de la thrombocytopénie sévère chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique chronique pour lesquels une procédure invasive est programmée.

Doptelet est indiqué dans le traitement de la thrombopénie immunitaire (TPI) primaire chronique chez les patients adultes réfractaires aux autres traitements (corticostéroïdes et immunoglobulines, par exemple).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans le traitement des hémopathies. Doptelet doit être pris à heure fixe (le matin ou le soir, par exemple), pendant un repas, y compris lorsque la dose est prise moins d'une fois par jour.

Maladie hépatique chronique

Il convient de procéder à une numération plaquettaire avant l'administration de Doptelet ainsi que le jour de la procédure afin d'assurer une augmentation adéquate des plaquettes et d'exclure une augmentation anormalement élevée et inattendue des plaquettes dans les populations de patients spécifiées aux rubriques 4.4 et 4.5.

La dose journalière recommandée d'avatrombopag dépend de la numération plaquettaire du patient (voir Tableau 1). L'administration du médicament doit débuter 10 à 13 jours avant la procédure programmée. Le patient subira la procédure 5 à 8 jours après la dernière dose d'avatrombopag.

Tableau 1 : Dose journalière recommandée d'avatrombopag

Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Une dose par jour	Durée du traitement
< 40	60 mg (trois comprimés de 20 mg)	5 jours
≥ 40 à < 50	40 mg (deux comprimés de 20 mg)	5 jours

Durée du traitement

En raison du manque d'informations disponibles, il n'est pas recommandé de prendre de l'avatrombopag pendant plus de 5 jours.

Oubli de doses

Si vous avez oublié une dose, prenez-la dès que vous vous en apercevez. Une double dose ne doit jamais être prise afin de compenser une dose manquée. La dose suivante sera prise le lendemain à l'heure habituelle.

Thrombopénie immunitaire chronique

Il convient d'utiliser la plus faible dose de Doptelet permettant d'obtenir et de maintenir une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ qui est nécessaire pour réduire le risque d'hémorragie. Ne pas utiliser l'avatrombopag pour normaliser la numération plaquettaire. Dans les études cliniques, les numérations plaquettaires ont généralement augmenté dans la semaine qui a suivi l'instauration de l'avatrombopag et ont diminué 1 à 2 semaines après son arrêt.

Schéma posologique initial

La dose initiale recommandée de Doptelet est de 20 mg (1 comprimé) une fois par jour, pendant un repas.

Surveillance et adaptation posologique

Après l'instauration du traitement, il convient de mesurer la numération plaquettaire au moins une fois par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux stable $\geq 50 \times 10^9/L$ et $\leq 150 \times 10^9/L$. Une surveillance de la numération plaquettaire doit être réalisée deux fois par semaine durant les premières semaines du traitement chez les patients qui reçoivent de l'avatrombopag uniquement une ou deux fois par semaine. Une surveillance deux fois par semaine doit également être réalisée après les adaptations de la posologie effectuées au cours du traitement.

En raison du risque potentiel d'élévation de la numération plaquettaire au-delà de $400 \times 10^9/L$ durant les premières semaines du traitement, les signes et symptômes de thrombocytose devront être étroitement surveillés chez les patients. Dès lors que la numération plaquettaire est stable, elle devra être contrôlée au moins une fois par mois. Après l'arrêt de l'avatrombopag, la numération plaquettaire devra être mesurée une fois par semaine pendant au moins 4 semaines.

Les adaptations posologiques (voir le tableau 2 et le tableau 3) reposent sur la réponse de la numération plaquettaire. Ne pas dépasser une dose journalière de 40 mg (2 comprimés).

Tableau 2 : Adaptations posologiques de l'avatrombopag pour les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique

Numération plaquettaire ($\times 10^9/L$)	Adaptation posologique ou mesure à prendre
< 50 après au moins 2 semaines de traitement par l'avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> Augmenter d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3. Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire.
> 150 et \leq 250	<ul style="list-style-type: none"> Diminuer d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3. Attendre 2 semaines pour évaluer les effets de ce schéma posologique avant toute adaptation posologique supplémentaire.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter l'avatrombopag. Augmenter la surveillance des plaquettes à deux fois par semaine. Lorsque la numération plaquettaire est inférieure à $100 \times 10^9/L$, diminuer d'un palier de dose comme indiqué dans le tableau 3 et réinstaurer le traitement.
< 50 après 4 semaines d'avatrombopag à 40 mg une fois par jour	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter l'avatrombopag.
> 250 après 2 semaines d'avatrombopag à 20 mg une fois par semaine	<ul style="list-style-type: none"> Arrêter l'avatrombopag.

Tableau 3 : Paliers de dose de l'avatrombopag pour l'adaptation de la posologie chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique

Dose [‡]	Palier de dose
40 mg une fois par jour	6
40 mg trois fois par semaine ET 20 mg les quatre autres jours de la semaine	5
20 mg une fois par jour*	4
20 mg trois fois par semaine	3
20 mg deux par semaine OU 40 mg une fois par semaine	2
20 mg une fois par semaine	1

* Schéma posologique initial pour tous les patients *hormis* ceux prenant des doubles inducteurs modérés ou puissants, ou des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul.

[‡] Les patients prenant l'avatrombopag moins d'une fois par jour doivent prendre le médicament de manière identique d'une semaine sur l'autre.

Palier de dose 3 : Trois jours non consécutifs de la semaine ; par exemple, lundi, mercredi et vendredi.

Palier de dose 2 : Deux jours non consécutifs de la semaine ; par exemple, lundi et vendredi.

Palier de dose 1 : Le même jour chaque semaine ; par exemple, le lundi.

En cas d'oubli d'une dose, les patients doivent prendre la dose d'avatrombopag qu'ils ont oubliée dès qu'ils s'en rendent compte. Les patients ne doivent pas prendre deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée et doivent prendre la dose suivante conformément à leur schéma posologique en cours.

L'avatrombopag peut être administré en plus d'autres médicaments contre la TPI. La numération plaquettaire doit être surveillée lorsque l'avatrombopag est associé à d'autres médicaments pour le traitement de la TPI primaire afin de s'assurer qu'elle reste dans l'intervalle recommandé et de déterminer si la dose de l'un ou l'autre des médicaments doit être réduite.

Arrêt du traitement

Il convient d'arrêter l'avatrombopag si la numération plaquettaire n'augmente pas à $\geq 50 \times 10^9/L$ après 4 semaines de traitement à la dose maximale de 40 mg une fois par jour. Il convient d'arrêter Doptelet si la numération plaquettaire est supérieure à $250 \times 10^9/L$ après 2 semaines de traitement à 20 mg une fois par semaine.

Posologie recommandée en cas de prise concomitante de doubles inducteurs ou inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul, chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique

Les doses initiales recommandées d'avatrombopag chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique prenant des médicaments concomitants sont présentées dans le tableau 4.

Tableau 4 : Dose initiale recommandée d'avatrombopag pour les patients atteints de thrombopénie immunitaire primaire chronique en fonction des médicaments pris en concomitance

Médicaments concomitants	Dose initiale recommandée
Doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (fluconazole, par exemple)	20 mg (1 comprimé) trois fois par semaine
Doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou du CYP2C9 seul (rifampicine, enzalutamide, par exemple)	40 mg (2 comprimés) une fois par jour

Populations particulières

Patients âgés

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

L'avatrombopag n'étant pas excrété par voie rénale, aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée. L'avatrombopag n'a pas été étudié chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) à modérée (classe B de Child-Pugh).

Les informations disponibles étant limitées, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh, score MELD > 24) n'ont pas été établies (voir rubrique 4.4). Aucune adaptation posologique n'est à prévoir chez ces patients. Le traitement par avatrombopag sera instauré chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques anticipés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Comorbidités

Les informations disponibles étant limitées voire inexistantes, la sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag n'ont pas été établies chez les patients adultes atteints de TPI chronique et d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite C (VHC), ni chez les patients atteints d'une autre maladie connue de type lupus érythémateux disséminé, hépatite aiguë, hépatite chronique active, cirrhose, syndrome lymphoprolifératif, syndromes myéloprolifératifs, leucémie, myélodysplasie (SMD), affection maligne concomitante et maladie cardiovasculaire significative (par exemple, insuffisance cardiaque congestive de grade III/IV, fibrillation auriculaire, ou après un pontage coronarien ou une pose de stent).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'avatrombopag chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Polymorphismes du CYP2C9 associés à une perte de fonction

L'exposition à l'avatrombopag peut être accrue chez les patients présentant des polymorphismes CYP2C9*2 et CYP2C9*3 associés à une perte de fonction. Les sujets sains (n = 2) porteurs homozygotes de ces mutations (métaboliseurs lents) ont présenté une exposition 2 fois plus élevée que les sujets porteurs du CYP2C9 de type sauvage.

Mode d'administration

Doptelet est destiné à une administration par voie orale et les comprimés doivent être pris pendant le repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Événements thrombotiques/thromboemboliques

Il a été établi que les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique sont exposés à un risque accru d'événements thromboemboliques. Une hausse de la fréquence de thrombose de la veine porte a été rapportée chez des patients souffrant d'une maladie hépatique chronique avec une numération plaquettaire $> 200 \times 10^9/L$ qui recevaient un agoniste du récepteur de la thrombopoïétine (voir rubrique 4.8). Chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques (artériels ou veineux) sont survenus chez 7 % (9/128) des patients traités par l'avatrombopag (voir rubrique 4.8).

Doptelet n'a pas été évalué chez les patients ayant déjà présenté des événements thromboemboliques. Il convient de prendre en compte l'élévation potentielle du risque thrombotique lors de l'administration de Doptelet à des patients présentant des facteurs de risque connus de thromboembolie, notamment (mais pas uniquement) des maladies génétiques prothrombotiques (mutation Leiden du facteur V, mutation 20210A du gène de la prothrombine, déficit en antithrombine ou déficit en protéine C ou S), un âge avancé, une immobilisation prolongée, des tumeurs malignes, la prise de contraceptifs ou d'un traitement hormonal substitutif, une chirurgie/un trauma, l'obésité et le tabagisme. Doptelet ne doit pas être administré dans le but de normaliser les taux de plaquettes chez les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique ou d'une thrombopénie immunitaire chronique.

Allongement de l'intervalle QTc avec des médicaments concomitants

À des niveaux d'exposition similaires à ceux atteints aux doses de 40 mg et 60 mg, Doptelet n'a pas allongé l'intervalle QT dans une proportion qui puisse être pertinente sur le plan clinique. D'après l'analyse des données combinées issues des essais cliniques menés chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique, il ne devrait pas y avoir d'allongement de l'intervalle QTc moyen > 20 ms à la dose thérapeutique recommandée la plus élevée. Toutefois, il convient de faire preuve de prudence lorsque Doptelet est administré en concomitance avec des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4/5 et du CYP2C9, ou avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9, car ces médicaments peuvent accroître l'exposition à l'avatrombopag. La prudence est également de rigueur chez les patients présentant des polymorphismes du CYP2C9 associés à une perte de fonction car ceux-ci pourraient augmenter l'exposition à l'avatrombopag.

Réapparition de la thrombopénie et des hémorragies après l'arrêt du traitement chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique

La thrombopénie est susceptible de réapparaître à l'arrêt du traitement par l'avatrombopag chez les patients atteints de TPI. Après l'arrêt de l'avatrombopag, les numérations plaquettaires reviennent aux niveaux d'origine dans les 2 semaines chez la majorité des patients, ce qui augmente le risque hémorragique et, dans certains cas, peut entraîner des saignements. Le risque hémorragique est accru si le traitement par l'avatrombopag est arrêté alors que le patient prend des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires. Les patients devront être étroitement surveillés pour détecter toute diminution de la numération plaquettaire et faire l'objet d'une prise en charge médicale visant à éviter des hémorragies à l'arrêt du traitement par l'avatrombopag. Si le traitement par l'avatrombopag est arrêté, il est recommandé de réinstaurer le traitement de la TPI conformément aux recommandations thérapeutiques en vigueur. La prise en charge médicale peut également comprendre d'autres mesures telles que l'arrêt du traitement anticoagulant et/ou antiplaquettaire, la réversion de l'anticoagulation ou un apport de plaquettes.

Augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse

L'augmentation de la réticuline dans la moelle osseuse semble être le résultat de la stimulation du récepteur à la thrombopoïétine (TPO), qui entraîne une augmentation du nombre de mégacaryocytes dans la moelle osseuse pouvant par la suite induire une libération de cytokines. L'augmentation de la réticuline peut être évoquée sur la base de modifications morphologiques des cellules sanguines périphériques et peut être détectée par une biopsie de la moelle osseuse. Il est donc recommandé de rechercher les anomalies cytologiques morphologiques sur frottis sanguin périphérique et d'effectuer une numération-formule sanguine (NFS) avant et pendant le traitement par l'avatrombopag.

Si une perte d'efficacité et des anomalies cytologiques sont observées sur le frottis sanguin périphérique du patient, l'administration de l'avatrombopag doit être interrompue, un examen clinique doit être effectué et une biopsie de la moelle osseuse avec une coloration appropriée de la réticuline doit être envisagée. Une comparaison avec une précédente biopsie de moelle osseuse, si disponible, doit être effectuée. Si l'efficacité est maintenue et si le frottis sanguin périphérique observé chez le patient est anormal, le médecin devra étudier les options cliniques qui s'offrent à lui, notamment envisager la réalisation d'une biopsie de moelle osseuse, et réévaluer le rapport bénéfice/risque du traitement par l'avatrombopag et des autres options thérapeutiques pour la TPI.

Progression d'un syndrome myélodysplasique (SMD) existant

L'efficacité et la sécurité de Doptelet n'ont pas été établies dans le cadre du traitement d'une thrombopénie due à un SMD. Doptelet ne doit pas être utilisé pour le traitement des thrombopénies dues aux SMD en dehors des études cliniques.

En théorie, il existe un risque que les agonistes des récepteurs à la thrombopoïétine (TPO-R) puissent favoriser la progression d'hémopathies malignes existantes telles que le SMD. Les agonistes des TPO-R sont des facteurs de croissance qui entraînent la prolifération des cellules progénitrices thrombopoïétiques, la différenciation et la production de plaquettes. Le TPO-R est principalement exprimé à la surface des cellules de la lignée myéloïde. En ce qui concerne les agonistes des TPO-R, il existe un risque de stimulation de la progression de tumeurs hématopoïétiques existantes telles que le SMD.

Le diagnostic de TPI chez les patients adultes et les patients âgés doit avoir été confirmé par l'exclusion de toutes les autres affections cliniques se manifestant par une thrombopénie ; en particulier, tout diagnostic de SMD doit être exclu. La réalisation d'une aspiration et d'une biopsie de moelle osseuse doit être envisagée au cours de la maladie et du traitement, en particulier chez les patients de plus de 60 ans et ceux qui présentent des symptômes systémiques ou des signes anormaux tels qu'une augmentation des cellules blastiques périphériques.

Insuffisance hépatique sévère

Les informations disponibles sur l'utilisation de l'avatrombopag chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère (classe C Child-Pugh, score MELD > 24) sont limitées. Le traitement par avatrombopag sera instauré chez ces patients uniquement si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques anticipés (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère doivent bénéficier d'un accompagnement conforme à la pratique clinique, sous la forme d'une surveillance étroite des signes précoces d'aggravation ou de nouvelle apparition d'une encéphalopathie hépatique, d'ascites ou d'une tendance thrombotique ou hémorragique lors du suivi des examens de la fonction hépatique, des examens d'évaluation de la coagulation et des examens d'imagerie du système porte le cas échéant.

Chez les patients souffrant d'une maladie hépatique de classe C sur l'échelle de Child-Pugh traités par l'avatrombopag avant une procédure invasive, des analyses biologiques devront être réalisées le jour de la procédure en vue de détecter une éventuelle augmentation anormalement élevée du taux de plaquettes.

Utilisation chez les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique subissant des procédures invasives

L'objectif du traitement par Doptelet est d'augmenter les taux de plaquettes. Même si le profil bénéfice-risque associé aux procédures non spécifiquement incluses dans les études cliniques est probablement similaire, l'efficacité et la sécurité de l'avatrombopag n'ont pas été établies dans les chirurgies lourdes telles que la laparotomie, la thoracotomie, la chirurgie à cœur ouvert, la craniotomie ou l'excision d'organes.

Reprise du traitement pour les patients atteints de maladie hépatique chronique et soumis à des procédures invasives

Les informations disponibles sur l'utilisation de l'avatrombopag chez des patients ayant déjà pris de l'avatrombopag sont limitées.

Co-administration avec des produits à base d'interféron

Les produits à base d'interféron étant connus pour diminuer les taux de plaquettes, cette diminution doit être prise en compte lors de la co-administration d'avatrombopag et de produits à base d'interféron.

Lactose

Les patients souffrant de troubles héréditaires rares d'intolérance au lactose, de déficit en lactase total ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Inhibiteur de la P-gp

L'administration concomitante d'avatrombopag et d'inhibiteurs de la P-gp a entraîné des altérations de l'exposition qui n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubrique 5.2).

Inhibiteurs du CYP3A4/5 et du CYP2C9

L'administration concomitante d'avatrombopag et de doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4/5 et du CYP2C9 (fluconazole, par exemple) augmente l'exposition à l'avatrombopag. En cas

d'administration concomitante d'avatrombopag et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9, une augmentation de l'exposition à l'avatrombopag est anticipée.

Maladie hépatique chronique

L'augmentation de l'exposition à l'avatrombopag ne devrait pas avoir d'effet important sur le plan clinique sur la numération plaquettaire en raison de la durée de traitement de 5 jours ; par conséquent, aucune adaptation posologique n'est recommandée. Néanmoins, des analyses biologiques devront être réalisées chez ces patients le jour de la procédure en vue de détecter une éventuelle augmentation anormalement élevée du taux de plaquettes (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Thrombopénie immunitaire chronique

Il convient de réduire la posologie initiale de l'avatrombopag lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un double inhibiteur modéré ou puissant du CYP2C9 et du CYP3A4/5 (voir le tableau 4 et la rubrique 4.2). Une réduction de la posologie initiale devra également être envisagée chez les patients recevant un inhibiteur modéré ou puissant du CYP2C9.

Chez les patients qui commencent un traitement par des doubles inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou par des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP2C9, alors qu'ils sont sous avatrombopag, il convient de surveiller la numération plaquettaire et d'adapter la dose d'avatrombopag si nécessaire (voir le tableau 2, le tableau 3 et la rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4/5 et du CYP2C9

L'administration concomitante de doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4/5 et du CYP2C9 (rifampicine, enzalutamide, par exemple) réduit l'exposition à l'avatrombopag et peut diminuer l'effet sur la numération plaquettaire. En cas d'administration concomitante d'avatrombopag et d'inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9, une diminution de l'exposition à l'avatrombopag est anticipée.

Maladie hépatique chronique

La diminution de l'exposition à l'avatrombopag ne devrait pas avoir d'effet cliniquement important sur la numération plaquettaire en raison de la durée de traitement de 5 jours. Aucune adaptation posologique n'est recommandée (voir rubrique 5.2).

Thrombopénie immunitaire chronique

Il convient d'augmenter la posologie initiale recommandée de Doptelet lorsqu'il est utilisé en concomitance avec un double inducteur modéré ou puissant du CYP2C9 et du CYP3A4/5 (voir le tableau 4 et la rubrique 4.2). Une augmentation de la posologie initiale devra également être envisagée chez les patients recevant un inducteur modéré ou puissant du CYP2C9.

Chez les patients qui commencent un traitement par des doubles inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9 et du CYP3A4/5, ou des inducteurs modérés ou puissants du CYP2C9, alors qu'ils sont sous avatrombopag, il convient de surveiller la numération plaquettaire et d'adapter la dose si nécessaire (voir le tableau 2, le tableau 3 et la rubrique 4.2).

Médicaments pour le traitement de la TPI

Dans les essais cliniques, les médicaments utilisés pour le traitement de la TPI en association avec l'avatrombopag comprenaient des corticostéroïdes, le danazol, la dapsone et des immunoglobulines intraveineuses (IgIV). La numération plaquettaire doit être surveillée en cas d'association de l'avatrombopag avec d'autres médicaments pour le traitement de la TPI afin de s'assurer que la numération plaquettaire reste dans l'intervalle recommandé.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'avatrombopag chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3.). Doptelet n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

Il n'y a pas de données cliniques sur la présence d'avatrombopag dans le lait maternel, les effets sur l'enfant allaité ou les effets sur la production de lait. On ne sait pas si l'avatrombopag ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. De l'avatrombopag a été détecté dans le lait de rats femelles allaitantes (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu. Il faudra décider d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Doptelet en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'avatrombopag sur la fertilité humaine n'a pas été établi et un risque ne peut être exclu. Dans les études effectuées chez l'animal, l'avatrombopag n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles et des femelles ou sur l'embryogenèse précoce chez les rats (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Doptelet n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Maladie hépatique chronique

La sécurité de l'avatrombopag a été évaluée dans deux essais randomisés menés en double aveugle et contrôlés par placebo, ADAPT-1 et ADAPT-2, dans lesquels 430 patients souffrant d'une maladie hépatique chronique et d'une thrombocytopénie ont reçu de l'avatrombopag (n = 274) ou un placebo (n = 156) ; les essais impliquaient une évaluation post-dose de la sécurité.

Thrombopénie immunitaire chronique

La sécurité de l'avatrombopag a été évaluée dans trois essais contrôlés et un essai non contrôlé ayant inclus 161 patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique. Les données de sécurité combinées issues de ces quatre essais portent sur 128 patients qui ont été exposés à l'avatrombopag pendant une durée médiane de 29 semaines.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont classés selon la catégorie de fréquence et la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquences sont définies à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Population d'étude présentant une maladie hépatique chronique

Classe de système d'organe (Terminologie MedDRA*)	Fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie	
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections vasculaires		Thrombose de la veine porte	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleurs osseuses Myalgie	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fatigue	Fièvre	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Population d'étude présentant une thrombopénie immunitaire primaire chronique

Classe de système d'organe (Terminologie MedDRA*)	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Peu fréquent	Furoncle, thrombophlébite septique, infection des voies respiratoires supérieures
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Peu fréquent	Myélofibrose
Affections hématologiques et du système lymphatique	Fréquent	Thrombopénie, anémie, splénomégalie
	Peu fréquent	Leucocytose
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Hyperlipidémie, appétit diminué
	Peu fréquent	Déshydratation, hypertriglycéridémie, appétit augmenté, déficience en fer
Affections psychiatriques	Peu fréquent	Sautes d'humeur
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées
	Fréquent	Sensations vertigineuses, gêne de la tête, migraine, paresthésies
	Peu fréquent	Accident cérébrovasculaire, trouble cognitif, dysgueusie, hypoesthésie, trouble sensoriel, accident ischémique transitoire
Affections oculaires	Peu fréquent	Sensation anormale dans l'œil, irritation oculaire, prurit oculaire, gonflement oculaire, augmentation de la sécrétion lacrymale, gêne oculaire, photophobie, occlusion de l'artère rétinienne, vision trouble, défauts visuels
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Peu fréquent	Douleur auriculaire, hyperacousie
Affections cardiaques	Peu fréquent	Infarctus du myocarde
Affections vasculaires	Fréquent	Hypertension
	Peu fréquent	Thrombose veineuse profonde, thrombose de la veine jugulaire, vasoconstriction
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Épistaxis, dyspnée
	Peu fréquent	Hémoptysie, congestion nasale, embolie pulmonaire

Classe de système d'organe (Terminologie MedDRA*)	Fréquence	Effet indésirable
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées, diarrhée, vomissement, douleur abdominale haute, flatulences
	Peu fréquent	Gêne abdominale, distension abdominale, douleur abdominale basse, varices anorectales, constipation, éructation, reflux gastro-œsophagien, glossodynie, hémorroïdes, paresthésie orale, langue gonflée, trouble de la langue
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Thrombose de la veine porte
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash, acné, pétéchies, prurit
	Peu fréquent	Alopécie, sécheresse cutanée, ecchymose, hyperhidrose, trouble pigmentaire, rash prurigineux, hémorragie cutanée, irritation cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Arthralgie, dorsalgie, extrémités douloureuses, myalgie, douleur musculosquelettique
	Peu fréquent	Arthropathie, gêne dans un membre, contractures musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax
Affections du rein et des voies urinaires	Peu fréquent	Hématurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Peu fréquent	Ménorragie, douleur du mamelon
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue
	Fréquent	Asthénie
	Peu fréquent	Gêne thoracique, faim, douleur, gonflement périphérique
Investigations	Fréquent	Glucose sanguin augmenté, numération plaquettaire augmentée, glucose sanguin diminué, triglycérides sanguins augmentés, lactate déshydrogénase sanguine augmentée, numération plaquettaire diminuée, alanine aminotransférase augmentée, gastrine sanguine augmentée
	Peu fréquent	Aspartate aminotransférase augmentée, pression artérielle augmentée, fréquence cardiaque irrégulière, enzyme hépatique augmentée

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Description de certains effets indésirables

Événements thromboemboliques

Dans les essais cliniques ADAPT-1 et ADAPT-2 menés chez des patients souffrant d'une thrombocytopenie et d'une maladie hépatique chronique, un événement de thrombose de la veine porte lié au traitement a été observé chez un patient (n = 1/430) ; ce cas a été rapporté 14 jours après la fin du traitement par Doptelet. Cet effet indésirable a été évalué comme non grave.

Dans les quatre essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des événements thromboemboliques ont été observés chez 7 % (9/128) des patients. Le seul événement thromboembolique qui a été observé chez plus d'un patient a été l'accident cérébrovasculaire, qui est survenu chez 1,6 % (2/128) des patients.

Thrombopénie après arrêt du traitement chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique

Dans les 4 essais cliniques combinés qui ont été menés chez des patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique, des diminutions transitoires de la numération plaquettaire à des niveaux inférieurs à ceux mesurés à l'inclusion ont été observés après l'arrêt du traitement chez 8,6 % (11/128) des patients traités par l'avatrombopag.

Réactions d'hypersensibilité

Réactions d'hypersensibilité incluant prurit, rash, gonflement du visage et gonflement de la langue.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'y a pas d'antidote spécifique en cas de surdosage avec l'avatrombopag. En cas de surdosage avéré ou suspecté, le traitement par Doptelet devra être interrompu et les plaquettes étroitement surveillées car l'augmentation de la numération plaquettaire induite par l'avatrombopag dépend de la dose administrée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, autres hémostatiques systémiques, code ATC : B02BX08

Mécanisme d'action

L'avatrombopag est une petite molécule agoniste des récepteurs de la thrombopoïétine (TPO), active par voie orale, qui stimule la prolifération et la différenciation des mégacaryocytes à partir des précurseurs de la moelle osseuse, stimulant ainsi la production de plaquettes. Lors de sa liaison aux récepteurs de la TPO, l'avatrombopag n'entre pas en compétition avec la TPO et exerce un effet additif à celui de la TPO sur la production de plaquettes.

Efficacité et sécurité cliniques

Études menées dans le cadre d'une maladie hépatique chronique

L'efficacité et la sécurité de l'avatrombopag dans le traitement de patients adultes présentant une maladie hépatique chronique et une numération plaquettaire $< 50 \times 10^9/L$ chez lesquels une procédure était programmée ont été étudiées dans 2 études multicentriques similaires de phase 3, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo (ADAPT-1 et ADAPT-2). Dans chaque étude, les patients étaient affectés à la cohorte de numération plaquettaire basse ($< 40 \times 10^9/L$) ou à la cohorte de numération plaquettaire élevée (≥ 40 à $< 50 \times 10^9/L$) en fonction de leur taux de plaquettes à l'inclusion. Les patients étaient ensuite randomisés selon un rapport de 2:1 pour recevoir de l'avatrombopag ou un placebo.

Les patients affectés à la cohorte avec numération plaquettaire basse ont reçu 60 mg d'avatrombopag ou le placebo correspondant une fois par jour pendant 5 jours, et les patients affectés à la cohorte avec numération plaquettaire élevée ont reçu 40 mg d'avatrombopag ou le placebo correspondant une fois

par jour pendant 5 jours. Les patients admissibles devaient subir leur procédure (procédures à risque hémorragique faible, telles que endoscopie et coloscopie (60,8 %), à risque hémorragique modéré, telles que biopsie du foie et chimioembolisation pour un CHC (17,2 %) ou à risque hémorragique élevé, telles que procédures dentaires et ablation par radiofréquence (22,1 %) 5 à 8 jours après leur dernière dose de traitement. Les populations de patients étaient similaires entre les cohortes avec numération plaquettaire basse et élevée à l'inclusion et se composaient de 66 % d'hommes et 35 % de femmes ; l'âge médian était de 58 ans et 61 % des patients étaient de race blanche, 34 % Asiatiques et 3 % de race noire. En tout, 24,8 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus, 4,6 % de 75 ans ou plus et seulement 1 (0,2 %) de 85 ans ou plus. Les scores MELD des patients allaient de < 10 (37,5 %), 10 à 14 (46,3 %) et de > 14 à < 24 (16,2 %), et incluaient les patients avec un score CTP de classe A (56,4 %), de classe B (38,1 %) et de classe C (5,6 %).

Dans l'étude ADAPT-1, 231 patients au total ont été randomisés ; 149 patients dans le groupe sous avatrombopag et 82 patients dans le groupe sous placebo. Dans la cohorte avec numération plaquettaire basse à l'inclusion, le taux de plaquettes moyen dans le groupe traité par avatrombopag était de $31,1 \times 10^9/L$ et de $30,7 \times 10^9/L$ chez les patients sous placebo. Dans la cohorte avec numération plaquettaire élevée à l'inclusion, le taux de plaquettes moyen dans le groupe traité par avatrombopag était de $44,3 \times 10^9/L$ et de $44,9 \times 10^9/L$ chez les patients sous placebo.

Dans l'étude ADAPT-2, 204 patients au total ont été randomisés ; 128 patients dans le groupe sous avatrombopag et 76 patients dans le groupe sous placebo. Dans la cohorte avec numération plaquettaire basse à l'inclusion, le taux de plaquettes moyen dans le groupe traité par avatrombopag était de $32,7 \times 10^9/L$ et de $32,5 \times 10^9/L$ chez les patients sous placebo. Dans la cohorte avec numération plaquettaire élevée à l'inclusion, le taux de plaquettes moyen dans le groupe traité par avatrombopag était de $44,3 \times 10^9/L$ et de $44,5 \times 10^9/L$ chez les patients sous placebo.

Les répondeurs étaient définis comme les patients n'ayant pas nécessité de transfusion de plaquettes ou toute procédure de secours pour traiter un saignement après la randomisation et jusqu'à 7 jours après la procédure programmée. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

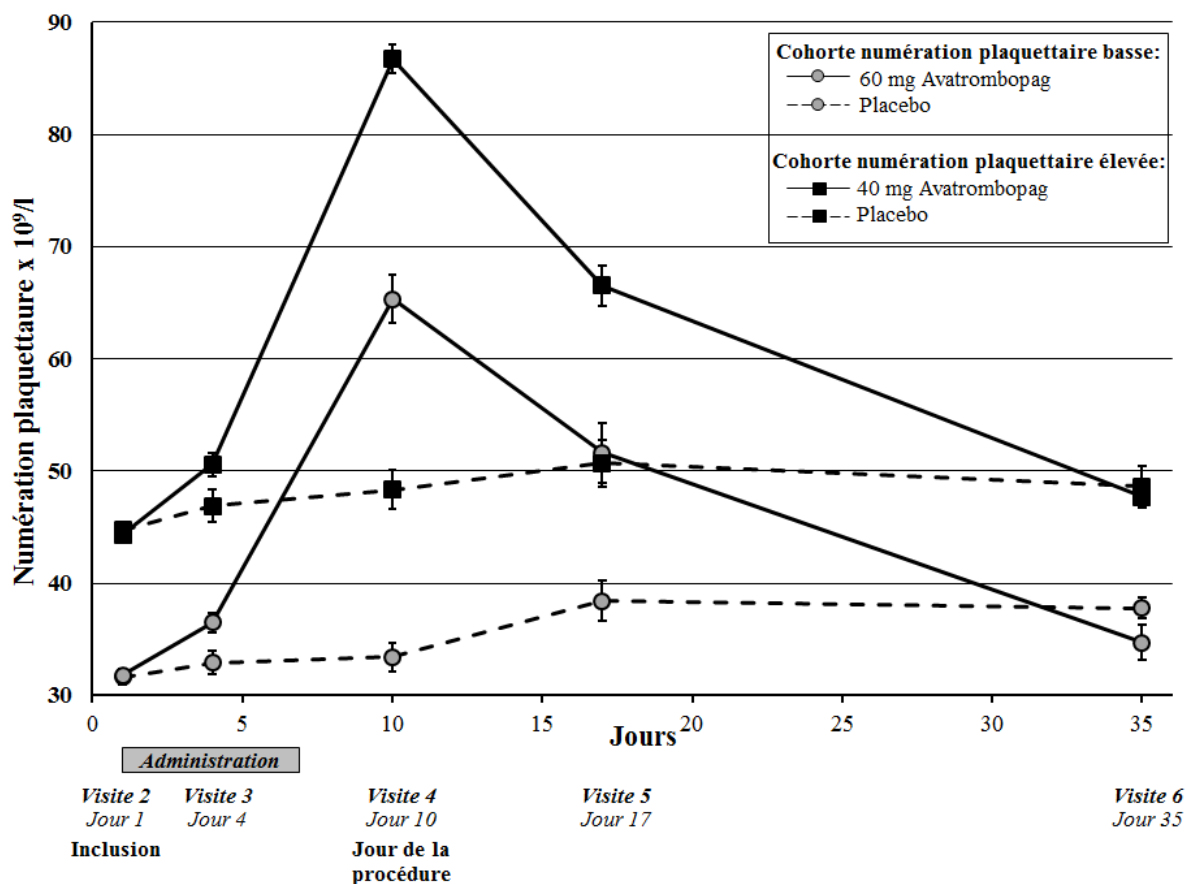
Tableau 5 : Résultats d'efficacité par cohorte de numération plaquettaire à l'inclusion et groupe de traitement – ADAPT-1 et ADAPT-2

Cohorte avec numération plaquettaire basse à l'inclusion ($< 40 \times 10^9/L$)				
Catégorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Proportion de sujets ne nécessitant pas de transfusion de plaquettes ou de procédure de secours pour un saignement				
Répondeurs <i>IC à 95 %^a</i>	23 % (11, 35)	66 % (56, 75)	35 % (21, 49)	69 % (58, 79)
Valeur de P^b	< 0,0001		0,0006	
Proportion de sujets avec une numération plaquettaire $\geq 50 \times 10^9/L$ le jour de la procédure				
Répondeurs <i>IC à 95 %^a</i>	4 % (0, 10)	69 % (59, 79)	7 % (0, 15)	67 % (56, 78)
Valeur de P^b	< 0,0001		< 0,0001	
Variation du taux de plaquettes entre l'inclusion et le jour de la procédure				
Moyenne (ET) $\times 10^9/L$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Médiane $\times 10^9/L$	0,5	28,3	0,5	28,0
Valeur de P^c	< 0,0001		< 0,0001	

Cohorte avec numération plaquettaire élevée à l'inclusion (> 40 à < 50 × 10⁹/L)				
Catégorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Proportion de sujets ne nécessitant pas de transfusion de plaquettes ou de procédure de secours pour un saignement				
Répondeurs <i>IC à 95 %^a</i>	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)	88 % (80, 96)
Valeur de P^b	< 0,0001		< 0,0001	
Proportion de sujets avec une numération plaquettaire ≥ 50 × 10⁹/L le jour de la procédure				
Répondeurs <i>IC à 95 %^a</i>	21 % (7, 34)	88 % (80, 96)	39 % (23, 56)	93 % (87, 100)
Valeur de P^b	< 0,0001		< 0,0001	
Variation du taux de plaquettes entre l'inclusion et le jour de la procédure				
Moyenne (ET) × 10⁹/L	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Médiane × 10⁹/L	0,0	33,0	3,3	41,3
Valeur de P^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Intervalle de confiance bilatéral à 95 % basé sur une approximation normale.</p> <p>b Test de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>c Test de la somme des rangs de Wilcoxon.</p>				

Une augmentation progressive de la numération plaquettaire a été mesurée dans les groupes traités par avatrombopag à partir du jour 4 post-dose, pour atteindre un pic le jour 10-13 et revenir proche des valeurs initiales au jour 35 (Figure 1) ; la numération plaquettaire moyenne était restée supérieure ou égale à 50 × 10⁹/L le jour 17 (Visite 5).

Figure 1 : Numération plaquettaire moyenne (+/- écart-type) en jours à partir du début du traitement, par cohorte de numération plaquettaire à l'inclusion et groupe de traitement – études ADAPT-1 et ADAPT-2 combinées



L'efficacité de l'avatrombopag était similaire dans les différents sous-groupes pour la population des études de phase 3 combinées (ADAPT-1 et ADAPT-2). La proportion de sujets ne nécessitant pas de transfusion de plaquettes ou de procédure de secours pour un saignement était globalement similaire dans les différents sous-groupes.

Études menées dans le cadre de la thrombopénie immunitaire chronique

L'efficacité de Doptelet chez les patients adultes atteints de thrombopénie immunitaire chronique a été évaluée dans un essai de phase 3 multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (Étude 302). Les patients avaient reçu au préalable au moins un traitement contre la thrombopénie immunitaire chronique et présentaient un taux de plaquettes moyen à la sélection et à l'inclusion $< 30 \times 10^9/L$. Les patients ont été stratifiés de manière centralisée en fonction du statut de splénectomie, de la numération plaquettaire à l'inclusion (≤ 15 ou $> 15 \times 10^9/L$) et de l'utilisation concomitante de médicaments pour la thrombopénie immunitaire chronique, puis randomisés (2:1) pour recevoir soit l'avatrombopag soit le placebo pendant 6 mois. Les patients ont reçu une dose initiale de 20 mg une fois par jour, puis les doses ont été adaptées en fonction de l'évolution de la numération plaquettaire.

En outre, les patients avaient la possibilité de réduire progressivement les médicaments pris en concomitance pour la TPI et de recevoir des traitements de secours selon les pratiques médicales en vigueur localement. Dans chaque groupe de traitement, plus de la moitié des patients avaient reçu ≥ 3 traitements antérieurs pour la TPI, et 29 % des patients du groupe placebo et 34 % des patients du groupe avatrombopag avaient subi une splénectomie.

Quarante-neuf patients ont été randomisés, dont 32 dans le groupe avatrombopag et 17 dans le groupe placebo, avec des numérations plaquettaires moyennes (ET) à l'inclusion qui étaient similaires entre les 2 groupes de traitement ($14,1 [8,6] \times 10^9/L$ et $12,7 [7,8] \times 10^9/L$, respectivement). L'âge médian était de 44 ans, 63 % des patients étaient des femmes, et 94 % étaient caucasiens, 4 % asiatiques et 2 % noirs. Au total, 8,2 % des patients étaient âgés de ≥ 65 ans et aucun patient n'était âgé de ≥ 75 ans. La durée d'exposition médiane a été de 26 semaines pour les patients traités par l'avatrombopag et de 6 semaines pour les patients traités par le placebo. Dans cet essai, le principal critère d'efficacité était le nombre cumulé de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours pendant la période de traitement de 6 mois. Les patients traités par l'avatrombopag ont présenté des taux de plaquettes $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours sur une durée plus longue que les patients qui ont reçu le placebo (médiane de 12,4 [0 ; 25] contre 0 [0 ; 2] semaines, respectivement $p < 0,0001$) (voir le tableau 6).

Tableau 6 : Nombre cumulé de semaines avec réponse plaquettaire – Étude 302

Critère principal d'efficacité	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Nombre cumulé de semaines avec réponse plaquettaire*		
Moyenne (ET)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Médiane	12,4	0,0
Min., max.	0 ; 25	0 ; 2
Valeur de p obtenue avec le test de la somme des rangs de Wilcoxon	$< 0,0001$	

* Le nombre cumulé de semaines avec réponse plaquettaire est défini comme le nombre total de semaines au cours desquelles la numération plaquettaire était $\geq 50 \times 10^9/L$ en l'absence de traitement de secours durant les 6 mois de traitement.

De plus, une proportion plus importante de patients du groupe de traitement par l'avatrombopag a présenté des numérations plaquettaires $\geq 50 \times 10^9/L$ au jour 8 par rapport au groupe placebo (21/32 ; 66 % contre 0/17 ; 0,0 %, respectivement ; IC à 95 % [47 ; 86] ; $p < 0,0001$). Peu de sujets recevaient des médicaments concomitants pour la TPI à l'inclusion, mais une proportion plus importante de patients du groupe de traitement par l'avatrombopag a présenté une réduction de l'utilisation concomitante de médicaments pour la TPI par rapport au début de l'étude par comparaison avec le groupe placebo (5/15 ; 33 % contre 0/7 ; 0,0 %, respectivement ; IC à 95 % [12 ; 62] ; $p = 0,1348$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Doptelet dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique en présence d'une thrombocytopénie secondaire à une maladie hépatique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Les profils de concentration plasmatique-temps après l'administration par voie orale d'avatrombopag se caractérisaient par un temps de latence court (0,5 – 0,75 heure) et un pic d'exposition 6 à 8 heures après l'administration de la dose. Dans une étude pharmacocinétique à doses multiples menée chez des volontaires en bonne santé, l'état d'équilibre a été atteint 5 jours après l'administration. Des essais cliniques croisés, randomisés, menés en ouvert avec le même type de schéma ont été menés chez des sujets en bonne santé pour évaluer les effets d'une alimentation riche ou pauvre en matières grasses sur la biodisponibilité et la variabilité pharmacocinétique de l'avatrombopag. L'administration avec les aliments quels qu'ils soient n'a pas eu d'effet cliniquement important sur la vitesse (C_{max}) ou l'ampleur (ASC) de l'exposition à l'avatrombopag. Néanmoins, il y a eu une réduction significative (d'environ 50 %) de la variabilité inter- et intra-sujets de l'ASC et la C_{max} de l'avatrombopag administré au cours des repas (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Interaction avec la nourriture

L'administration d'avatrombopag avec un repas riche ou pauvre en matières grasses n'a pas entraîné de modifications importantes sur le plan clinique de la vitesse ou de l'ampleur de l'absorption de l'avatrombopag. Néanmoins, l'administration d'avatrombopag avec un repas riche ou pauvre en matières grasses a diminué la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-sujets d'environ 50 %. En conséquence, l'avatrombopag doit être administré au cours du repas (voir rubrique 4.2).

Distribution

Les études *in vitro* suggèrent que l'avatrombopag est hautement lié aux protéines plasmatiques humaines (> 96 %). Sur la base de l'analyse pharmacocinétique populationnelle, le volume de distribution apparent de l'avatrombopag chez les patients présentant une thrombocytopénie et une maladie hépatique chronique est d'environ 180 L et le volume de distribution apparent de l'avatrombopag chez les patients atteints de thrombopénie immunitaire chronique est d'environ 235 L, ce qui suggère que l'avatrombopag est largement distribué.

Biotransformation

Le métabolisme oxydatif de l'avatrombopag est essentiellement médié par le CYP2C9 et le CYP3A4. L'avatrombopag est un substrat pour le transport médié par la p-glycoprotéine (P-gp) même si aucune différence cliniquement significative n'est à prévoir en termes d'augmentation du taux de plaquettes lorsque l'avatrombopag est co-administré avec un puissant inhibiteur de la P-gp. D'après les études *in vitro*, aucune autre protéine de transport (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 et OAT3) ne devrait jouer un rôle significatif dans la disposition de l'avatrombopag.

Tableau 7 : Interactions médicamenteuses : variations de la pharmacocinétique de l'avatrombopag en présence du médicament co-administré

Médicament co-administré*	Rapport des moyennes géométriques [IC à 90 %] de la PK de l'avatrombopag avec/sans médicament co-administré (aucun effet = 1,00)	
	ASC _{0-inf}	C _{max}
Puissant inhibiteur du CYP3A		
Itraconazole	1,37 (1,10 ; 1,72)	1,07 (0,86 ; 1,35)
Inhibiteur modéré du CYP3A et du CYP2C9		
Fluconazole	2,16 (1,71 ; 2,72)	1,17 (0,96 ; 1,42)
Inducteur modéré du CYP2C9 et puissant du CYP3A		
Rifampine	0,57 (0,47 ; 0,62)	1,04 (0,88 ; 1,23)
Inhibiteur de la P-gp		
Cyclosporine	0,83 (0,65 ; 1,04)	0,66 (0,54 ; 0,82)
Inhibiteur modéré de la P-gp et du CYP3A		
Vérapamil	1,61 (1,21 ; 2,15)	1,26 (0,96 ; 1,66)

* à l'état d'équilibre, sauf pour la cyclosporine qui était administré en dose unique

Effet de l'avatrombopag

In vitro, l'avatrombopag n'inhibe pas le CYP1A, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 ou le CYP3A, n'induit pas le CYP1A, le CYP2B6, le CYP2C et le CYP3A, et induit faiblement le CYP2C8 et le CYP2C9.

In vitro, l'avatrombopag inhibe le transporteur d'anion organique (OAT) 1 et 3 et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) mais pas le polypeptide du transporteur d'anion organique (OATP) 1B1 et 1B3 et le transporteur de cation organique (OCT) 2.

Effet des protéines de transport

L'avatrombopag est un substrat pour le transport médié par la P-glycoprotéine (P-gp) (voir tableau 7). L'avatrombopag n'est pas un substrat pour l'OATP1B1, l'OATP1B3, l'OCT2, l'OAT1 et l'OAT3.

Élimination

L'avatrombopag est essentiellement éliminé dans les selles. Après l'administration d'une dose unique de 20 mg d'avatrombopag marquée au ¹⁴C à des volontaires de sexe masculin en bonne santé, 88 % de la dose était récupérée dans les selles et 6 % dans les urines. Sur les 88 % de molécules médicamenteuses trouvées dans les selles, 77 % ont été identifiées comme étant des molécules d'origine (34 %) et du métabolite 4-hydroxy (44 %). Aucun métabolite d'avatrombopag n'a été détecté dans le plasma.

La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne (%CV) de l'avatrombopag est d'environ 19 heures (19 %). Le (%CV) de la clairance de l'avatrombopag est estimé à 6,9 L/h (29 %).

Linéarité

L'avatrombopag affichait une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après des 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).

Populations particulières

Patients âgés

L'analyse pharmacocinétique populationnelle des concentrations plasmatiques d'avatrombopag dans les études cliniques menées chez des sujets en bonne santé et des patients souffrant de thrombocytopénie associée à une maladie hépatique chronique ou chez des sujets en bonne santé et des patients atteints de TPI, qui incluaient 11 % (84/787) et 4 % (24/577) de participants âgés de 65 ans ou plus, respectivement, a suggéré que les expositions à l'avatrombopag n'étaient pas affectées par l'âge (voir rubrique 4.2).

Groupes de races ou ethniques

L'analyse pharmacocinétique populationnelle des concentrations plasmatiques d'avatrombopag dans les études cliniques menées chez des sujets en bonne santé, des patients souffrant de thrombocytopénie associée à une maladie hépatique chronique et des patients atteints de TPI a indiqué que les expositions à l'avatrombopag étaient similaires chez les différentes races étudiées.

Insuffisance rénale

Les études menées chez l'homme ont démontré que la voie rénale n'était pas la principale voie d'élimination de l'avatrombopag intact ou de ses métabolites. Compte tenu du profil métabolique connu de l'avatrombopag et du fait que seulement 6 % de la dose est éliminée dans les urines, la probabilité que les effets de l'insuffisance rénale affectent la pharmacocinétique de l'avatrombopag est jugée très faible (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'analyse pharmacocinétique populationnelle de l'avatrombopag chez les sujets en bonne santé et les patients avec une thrombocytopénie associée à une maladie hépatique chronique a indiqué que les expositions étaient similaires chez les sujets en bonne santé et ceux souffrant d'une insuffisance rénale légère et modérée (ClCr \geq 30 mL/min, Cockcroft-Gault).

La pharmacocinétique et la pharmacodynamie de l'avatrombopag n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min, Cockcroft-Gault), notamment les patients nécessitant une hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Une analyse pharmacocinétique populationnelle a évalué les expositions plasmatiques d'avatrombopag chez des patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère à modérée sur la base des scores MELD (Model for End-Stage Liver Disease) et Child-Turcotte-Pugh. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée au niveau des expositions à l'avatrombopag entre les patients avec des scores Child-Turcotte-Pugh (fourchette = 5 à 12) ou MELD (fourchette = 4 à 23) et les sujets en bonne santé. L'exposition plasmatique à l'avatrombopag était comparable chez les patients souffrant d'une maladie hépatique chronique consécutive à une hépatite virale (n = 242), une stéatohépatite non-alcoolique (n = 45) et une maladie hépatique alcoolique (n = 49) dans les études pivot de phase 3. Elle était également comparable à celle observée chez les sujets en bonne santé (n = 391). En raison du manque d'informations disponibles, l'avatrombopag ne devrait être utilisé que chez les patients présentant une insuffisance hépatique de Classe C de Child-Pugh si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques attendus.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'avatrombopag ne stimule pas la production de plaquettes chez les souris, les rats, les singes ou les chiens en raison de la spécificité unique des récepteurs de la TPO. Par conséquent, les données provenant de ces études réalisées chez les animaux n'illustrent pas totalement les effets indésirables potentiels associés aux augmentations des taux de plaquettes liées à l'avatrombopag chez l'Homme.

Des effets ont été observés chez l'animal uniquement à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique. La principale toxicité de l'avatrombopag dans les études pivot à doses répétées concernait l'estomac, à fortes doses, avec des marges de sécurité adéquates comparativement à l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme ; ces effets étaient réversibles, y compris dans les études de toxicité chronique.

Carcinogénèse

Dans des études de carcinogénicité de deux ans réalisées sur des souris et des rats, des tumeurs (carcinoïdes) gastriques à cellules neuroendocriniennes (cellule entérochromaffine, cellule ECL) sont apparues dans l'estomac après l'administration de doses élevées. Les carcinoïdes gastriques étaient jugés probablement liés à l'hypergastrinémie prolongée observée dans les études de toxicité. Les tumeurs carcinoïdes liés à l'hypergastrinémie chez les rongeurs sont généralement considérées comme à faible risque ou peu pertinentes pour l'homme.

L'avatrombopag n'était pas mutagène dans un essai *in vitro* de mutation inverse bactérienne (test d'AMES) ni clastogène dans un essai *in vitro* des aberrations chromosomiques sur des lymphocytes humains ou dans un essai *in vivo* du micronoyau réalisé sur la moelle osseuse de rats.

Toxicologie et/ou pharmacologie animale(s)

Au cours des études de toxicité de 4 semaines ou plus à doses répétées, des lésions gastriques liées au traitement ont été observées chez les souris, les rats et les singes cynomolgus. Dans ces espèces, l'avatrombopag était associé à des modifications histopathologiques au niveau de la muqueuse fundique de l'estomac glandulaire, caractérisées par une dégénérescence de l'épithélium glandulaire avec une diminution des cellules pariétales matures. Cet effet n'était pas associé à une réponse inflammatoire ou à des signes d'érosion ou de formation d'ulcère. La sévérité des lésions gastriques dépendait de la dose et de la durée de l'administration d'avatrombopag et affichait une tendance évidente à la réversibilité pendant la période de récupération. Les expositions (ASC) à des doses n'entraînant aucune lésion gastrique chez les espèces étaient 3 à 33 fois supérieures aux expositions humaines à la dose maximale recommandée chez l'homme (DMRH).

Toxicité sur la reproduction et le développement

L'avatrombopag n'a pas affecté la fertilité ou le développement embryonnaire précoce chez les rats mâles et femelles à des expositions respectivement 22 fois et 114 fois supérieures à l'ASC observée chez les patients à la dose recommandée de 60 mg une fois par jour.

Excrétion dans le lait maternel

L'avatrombopag était présent dans le lait de rates allaitantes après l'administration orale d'avatrombopag radiomarké. Les paramètres pharmacocinétiques de l'avatrombopag dans le lait étaient similaires à ceux observés dans le plasma, avec un rapport d'exposition de la radioactivité associée à l'avatrombopag (lait-plasma) de 0,94.

Études chez l'animal juvénile

Dans une étude de toxicologie de 10 semaines menée chez le rat juvénile, l'avatrombopag a été administré à des doses allant de 20 à 300 mg/kg/jour. Il n'y a pas eu de mortalité, ni de signes cliniques en lien avec la substance étudiée aux doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour. Dans l'estomac, une dégénérescence, une hyperplasie régénérative et une atrophie de l'épithélium glandulaire dépendantes de la dose ont été observées à 100 et 300 mg/kg/jour ; les expositions atteintes à 100 mg/kg/jour chez les rats mâles correspondaient à 14 fois l'ASC observée chez les patients à la dose maximale recommandée de 60 mg une fois par jour. L'avatrombopag n'a pas entraîné de modifications gastriques chez les rats juvéniles mâles à des niveaux d'exposition correspondant à 7 fois l'ASC observée chez les patients à la dose maximale recommandée de 60 mg une fois par jour. Une incidence accrue de la minéralisation focale de fond a également été observée dans les reins des femelles à la dose de 300 mg/kg/jour (l'exposition des rates était 50 fois supérieure à l'exposition humaine d'après l'ASC à la dose quotidienne de 60 mg).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460(i))
Crospovidone de type B (E1202)
Silice colloïdale anhydre (E551)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette (polyamide/polychlorure de vinyle/aluminium avec pellicule enfonçable en aluminium et polyéthylène téréphthalate) contenant 10 ou 15 comprimés pelliculés. Chaque boîte contient une plaquette de 10 ou 15 comprimés pelliculés ou deux plaquettes de 15 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières de conservation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Irlande

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Suède

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doptelet 20 mg comprimés pelliculés
avatrombopag

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un comprimé pelliculé contient de l'avatrombopag maléate équivalent à 20 mg d'avatrombopag.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose ; voir la notice pour davantage d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 comprimés pelliculés
15 comprimés pelliculés
30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/19/1373/001
EU/1/19/1373/002
EU/1/19/1373/003

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Doptelet 20 mg comprimés
avatrombopag

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice: Information du patient

Doptelet 20 mg comprimés pelliculés avatrombopag

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Doptelet et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Doptelet
3. Comment prendre Doptelet
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Doptelet
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Doptelet et dans quels cas est-il utilisé

Doptelet contient une substance active appelée avatrombopag. Il appartient à une famille de médicaments appelée agonistes des récepteurs de la thrombopoïétine.

Doptelet est indiqué chez les adultes souffrant d'une maladie hépatique chronique dans le traitement des taux de plaquettes bas (thrombocytopenie) avant de subir une procédure médicale impliquant un risque de saignement.

Doptelet est indiqué pour le traitement des adultes présentant des taux de plaquettes bas en raison d'une thrombopénie immunitaire (TPI) primaire chronique lorsqu'un précédent traitement (tel que des corticostéroïdes ou des immunoglobulines) n'a pas suffisamment bien fonctionné.

Doptelet contribue à augmenter le nombre de plaquettes dans le sang. Les plaquettes sont les cellules sanguines qui aident le sang à coaguler et donc à réduire ou prévenir les saignements.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Doptelet

Ne prenez jamais Doptelet

- si vous êtes allergique à l'avatrombopag ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés à la rubrique 6). En cas de doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Doptelet.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Doptelet si :

- vous présentez un risque de caillots sanguins dans les veines ou les artères, ou si des membres de votre famille ont déjà eu des caillots sanguins

- vous souffrez d'une autre maladie du sang appelée syndrome myélodysplasique (SMD) ; prendre Doptelet pourrait aggraver votre SMD.

Vous pourriez être à **risque accru de caillots sanguins** en vieillissant ou si :

- vous deviez être alité(e) pendant une longue durée
- vous êtes atteint(e) d'un cancer
- vous prenez la pilule contraceptive ou un traitement de substitution hormonale
- vous avez récemment subi une intervention chirurgicale ou avez été blessé(e)
- vous êtes en surpoids
- vous fumez
- vous souffrez d'une maladie hépatique chronique de stade avancé.

Si l'un de ces cas vous concerne ou si vous avez un doute, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Doptelet.

Analyses sanguines pour déterminer le taux de plaquettes

Si vous arrêtez de prendre Doptelet, votre taux de plaquettes risque de redevenir aussi bas qu'avant le traitement, voire même plus bas, ce qui est associé à un risque de saignement. Cela peut se produire en l'espace de quelques jours. Votre taux de plaquettes sera surveillé et votre médecin discutera avec vous des précautions appropriées à adopter.

Examens pour contrôler votre moelle osseuse

Chez les personnes qui ont des problèmes de moelle osseuse, ces problèmes pourraient s'aggraver avec des médicaments comme Doptelet. Des résultats anormaux des analyses de sang peuvent être les signes de modifications au niveau de la moelle osseuse. Votre médecin pourra également procéder à des examens afin de contrôler directement votre moelle osseuse pendant le traitement par Doptelet.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas Doptelet à des personnes de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de ce médicament ne sont pas connues dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Doptelet

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si vous prenez d'autres médicaments pour votre TPI, il est possible que vous ayez besoin de prendre une dose plus faible ou de les arrêter pendant votre traitement par Doptelet.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Doptelet n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer et n'utilisant pas de contraception.

Si vous allaitez, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Doptelet. Ce médicament peut passer dans le lait maternel. Votre médecin vous aidera à décider si les bénéfices de l'allaitement l'emportent sur les risques possibles pour votre bébé si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Doptelet ne devrait pas affecter votre aptitude à conduire des véhicules, faire du vélo ou utiliser des outils ou des machines.

Doptelet contient du lactose

Doptelet contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a signalé que vous présentiez une intolérance à certains sucres, vous devez le contacter avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Doptelet

Veillez toujours à prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

Si vous souffrez d'une maladie hépatique chronique associée à un taux de plaquettes bas, vous devrez subir la procédure 5 à 8 jours après la dernière dose de Doptelet.

Si vous souffrez d'une thrombopénie immunitaire chronique, votre médecin vous indiquera combien de comprimés de Doptelet prendre et à quelle fréquence.

Dose recommandée

Si vous souffrez d'une maladie hépatique chronique et que vous devez subir une procédure invasive

- Doptelet se présente sous la forme de comprimés de 20 mg. La dose habituellement recommandée est de 40 mg (2 comprimés) ou 60 mg (3 comprimés) chaque jour pendant 5 jours consécutifs.
- Votre dose dépendra de votre taux de plaquettes.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera la quantité de comprimés à prendre et quand les prendre.

Si vous souffrez d'une thrombopénie immunitaire chronique

- La dose initiale habituellement recommandée est de 20 mg (1 comprimé) par jour. Si vous prenez certains autres médicaments, il est possible que vous deviez prendre une dose initiale différente.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera combien de comprimés prendre et quand les prendre.
- Votre médecin surveillera régulièrement votre taux de plaquettes et adaptera votre dose selon les besoins.

Prise du médicament

- Avalez les comprimés entiers et prenez-les au cours d'un repas, à heure fixe chaque jour où vous prenez Doptelet.

Si vous souffrez d'une maladie hépatique chronique associée à un taux de plaquettes bas

- Commencez à prendre Doptelet 10 à 13 jours avant votre procédure médicale programmée.
- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera combien de comprimés prendre et quand les prendre.

Si vous souffrez d'une thrombopénie immunitaire chronique

- Votre médecin ou votre pharmacien vous indiquera combien de comprimés prendre et quand les prendre.

Si vous avez pris plus de Doptelet que vous n'auriez dû

- Signalez-le immédiatement à votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Doptelet

- Prenez votre dose dès que vous vous en apercevez, puis prenez la dose suivante à l'heure habituelle.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Doptelet

Prenez Doptelet selon les instructions de votre médecin. Ne cessez pas de prendre Doptelet sans que votre médecin vous y invite.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, signalez-le à votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets indésirables suivants ont été associés au traitement par Doptelet chez les patients adultes souffrant d'une maladie hépatique chronique :

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- fatigue

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- baisse du taux de globules rouges (anémie)
- caillot sanguin dans la veine porte (le vaisseau sanguin qui transporte le sang des intestins au foie) pouvant provoquer une douleur ou un gonflement au niveau de la partie supérieure de l'abdomen
- douleurs osseuses
- courbatures
- fièvre

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques incluant un gonflement du visage, un gonflement de la langue et des modifications de la peau telles qu'une éruption cutanée et des démangeaisons

Les effets indésirables suivants ont été associés au traitement par Doptelet chez les patients adultes atteints d'une thrombopénie immunitaire primaire chronique :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- fatigue
- maux de tête

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- douleur au niveau du dos, des muscles, des articulations, des bras ou des jambes
- gêne ou douleur au niveau des os, des muscles, des ligaments, des tendons et des nerfs
- nausées, diarrhée, vomissements, douleur abdominale, flatulences/gaz
- sensations vertigineuses, gêne de la tête, migraine
- diminution de l'appétit
- faiblesse
- saignements de nez
- éruption cutanée, démangeaisons, acné, points rouges sur la peau
- sensation de fourmillement, de picotement ou d'engourdissement
- augmentation de la taille de la rate
- essoufflement
- augmentation de la pression artérielle
- tendance à avoir des ecchymoses (bleus) ou à saigner (taux de plaquettes bas)

Effets indésirables fréquents pouvant être révélés par les analyses sanguines

- augmentation des lipides (cholestérol, triglycérides)
- augmentation ou diminution du taux de sucre (glucose) dans le sang
- augmentation d'une enzyme du foie (alanine aminotransférase)

- augmentation de la lactate déshydrogénase
- augmentation de la gastrine
- diminution du nombre de globules rouges (anémie)
- augmentation ou diminution du nombre de plaquettes

Peu fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- rougeur, gonflement et douleur au niveau d'une veine provoqués par un caillot sanguin
- douleur, gonflement et sensibilité au toucher dans l'une de vos jambes (habituellement au niveau du mollet) avec peau chaude au niveau de la zone touchée (signes de la présence d'un caillot sanguin dans une veine profonde)
- caillots sanguins dans les veines qui transportent le sang hors du cerveau
- rétrécissement des vaisseaux sanguins (vasoconstriction)
- essoufflement soudain, particulièrement s'il est accompagné d'une douleur aiguë dans la poitrine et/ou d'une respiration rapide, pouvant être des signes de la présence d'un caillot sanguin dans les poumons
- blocage ou rétrécissement de la veine qui transporte le sang jusqu'au foie
- accident vasculaire cérébral (AVC) ou mini-AVC
- crise cardiaque
- battements de cœur irréguliers
- hémorroïdes
- dilatation des veines rectales
- inflammation (gonflement) et infection du nez, des sinus, de la gorge, des amygdales ou de l'oreille moyenne (infection des voies respiratoires supérieures)
- fibrose de la moelle osseuse
- perte d'eau ou de fluides corporels (déshydratation)
- augmentation de l'appétit, faim
- changements d'humeur
- pensées anormales
- modifications du goût, de l'odorat, de l'ouïe, de la vision
- problèmes oculaires, y compris irritation, gêne, démangeaisons, gonflement, larmoiement, sensibilité à la lumière, vision trouble, vision détériorée, perte de la vue
- douleur au niveau des oreilles
- augmentation de la sensibilité aux bruits du quotidien
- toux avec expectoration de sang
- congestion nasale
- douleur, gêne ou gonflement au niveau de l'abdomen
- constipation
- éructation
- reflux acide
- sensation de brûlure ou de picotement dans la bouche
- engourdissement de la bouche, langue gonflée, problèmes au niveau de la langue
- engourdissement
- chute de cheveux
- furoncles
- peau sèche
- points violet foncé sur la peau (fuite de sang hors des vaisseaux sanguins, ecchymoses)
- transpiration excessive
- modifications de la couleur de la peau
- éruption avec démangeaisons
- irritation de la peau
- anomalie au niveau d'une articulation
- crampes musculaires, faiblesse musculaire
- présence de sang dans les urines
- règles abondantes

- douleur au niveau des tétons
- douleur thoracique
- douleur
- gonflement des jambes ou des bras

Effets indésirables peu fréquents pouvant être révélés par les analyses sanguines

- présence de bactéries dans le sang
- augmentation du nombre de globules blancs
- diminution du taux de fer dans le sang
- augmentation d'une enzyme hépatique (aspartate aminotransférase), tests hépatiques anormaux

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- réactions allergiques incluant un gonflement du visage, un gonflement de la langue et des modifications de la peau telles qu'une éruption cutanée et des démangeaisons

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Doptelet

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et sur chaque plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Doptelet

- La substance active est l'avatrombopag. Un comprimé pelliculé contient de l'avatrombopag maléate équivalent à 20 mg d'avatrombopag.
- Les autres composants sont :
Noyau du comprimé : lactose monohydraté (voir rubrique 2 « Doptelet contient du lactose »), cellulose microcristalline [E460(i)] ; crospovidone de type B [E1202] ; silice colloïdale anhydre [E551] ; stéarate de magnésium [E470b].
Pelliculage : alcool polyvinylique [E1203]; talc [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; dioxyde de titane [E171]; oxyde de fer jaune [E172].

Comment se présente Doptelet et contenu de l'emballage extérieur

Doptelet 20 mg comprimés pelliculés sont des comprimés ronds jaune pâle, arrondis en haut et en bas avec l'inscription « AVA » sur un côté et « 20 » sur l'autre.

Les comprimés sont fournis dans des boîtes contenant une ou deux plaquette(s) en aluminium. Chaque plaquette contient 10 ou 15 comprimés.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Irlande

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Strandbergsgatan 49
Stockholm
112 51
Suède

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est MM/AAAA.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION
DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'avatrombopag, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes:

Compte tenu des données disponibles sur les réactions d'hypersensibilité en provenance des essais cliniques et des notifications spontanées, le PRAC estime qu'une relation de cause à effet entre l'avatrombopag et l'hypersensibilité est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC a conclu que les informations sur le produit des produits contenant l'avatrombopag doivent être modifiées en conséquence.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'avatrombopag, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant l'avatrombopag demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.