

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doptelet 20 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține maleat de avatrombopag, echivalent cu avatrombopag 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 120,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat cu diametrul de 7,6 mm, rotund, biconvex, de culoare galben pal, marcat cu „AVA” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei severe la pacienți adulți cu boală hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

Doptelet este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronice la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Tratamentul trebuie inițiat și trebuie să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice. Doptelet trebuie luat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se ia doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

Boală hepatică cronică

Înainte de administrarea tratamentului cu Doptelet și în ziua unei proceduri, la grupele de pacienți specificate la pct. 4.4 și 4.5 trebuie efectuată determinarea numărului de trombocite, pentru a avea siguranța că există o creștere adecvată a numărului de trombocite și nu o creștere neașteptat de mare a numărului de trombocite.

Doza zilnică recomandată de avatrombopag se stabilește în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi Tabelul 1). Administrarea trebuie inițiată cu 10-13 zile înainte de procedura planificată. Pacientului trebuie să i se efectueze procedura la 5-8 zile după ultima doză de avatrombopag.

Tabelul 1: Recomandare privind doza zilnică de avatrombopag

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Doza administrată o dată pe zi	Durata administrării
< 40	60 mg (trei comprimate de 20 mg)	5 zile
≥ 40 până la < 50	40 mg (două comprimate de 20 mg)	5 zile

Durata tratamentului

Având în vedere informațiile limitate, avatrombopagul nu trebuie administrat o perioadă mai lungă de 5 zile.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrate două doze concomitent pentru a compensa o doză omisă. Doza următoare trebuie administrată în ziua următoare, la ora obișnuită.

Trombocitopenie imună cronică

Se va utiliza cea mai mică doză de Doptelet necesară pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ după cum este necesar pentru a reduce riscul de sângerare. A nu se utiliza avatrombopagul pentru normalizarea numărului de trombocite. În studiile clinice, numărul de trombocite a crescut în general în decurs de 1 săptămână de la inițierea administrării avatrombopagului și a scăzut în decurs de 1 până la 2 săptămâni de la oprirea administrării.

Schema inițială de administrare a dozelor

Doza inițială recomandată de Doptelet este de 20 mg (1 comprimat) o dată pe zi, cu alimente.

Monitorizare și ajustarea dozelor

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\leq 150 \times 10^9/l$. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.

Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9/l$ în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopagului, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

Ajustările dozelor (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3) se bazează pe răspunsul din punct de vedere al numărului de trombocite. A nu se depăși o doză zilnică de 40 mg (2 comprimate).

Tabelul 2: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu trombocitopenie imună primară cronică

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Ajustarea dozelor sau măsuri
< 50 după cel puțin 2 săptămâni de tratament cu avatrombopag	- Se crește cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 150 și ≤ 250	- Se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 250	- Se oprește administrarea avatrombopagului. - Se crește monitorizarea trombocitelor la o frecvență de două ori pe săptămână. - Atunci când numărul de trombocite este mai mic de $100 \times 10^9/l$, se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3 și se reinițiază tratamentul.
< 50 după 4 săptămâni de administrare de avatrombopag 40 mg o dată pe zi	Se oprește administrarea avatrombopagului.
> 250 după 2 săptămâni de administrare de avatrombopag 20 mg o dată pe săptămână	Se oprește administrarea avatrombopagului.

Tabelul 3: Nivelurile dozelor de avatrombopag pentru titrare la pacienții cu trombocitopenie imună primară cronică

Doză [#]	Nivel al dozei
40 mg o dată pe zi	6
40 mg de trei ori pe săptămână ȘI 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni	5
20 mg o dată pe zi*	4
20 mg de trei ori pe săptămână	3
20 mg de două ori pe săptămână SAU 40 mg o dată pe săptămână	2
20 mg o dată pe săptămână	1

* Schema inițială de administrare a dozelor la toți pacienții *cu excepția* celor care iau *inductori duali moderați sau puternici* sau *inhibitori duali moderați sau puternici* ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv.

[#] Pacienții care iau avatrombopag mai puțin frecvent decât o dată pe zi trebuie să ia medicamentul în mod consecvent de la o săptămână la alta.

Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri

Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri

Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni

În cazul unei doze omise, pacienții trebuie să ia doza de avatrombopag omisă imediat ce își amintesc. Pacienții nu trebuie să ia două doze odată pentru a compensa doza omisă și trebuie să ia doza următoare conform schemei curente de administrare.

Avatrombopagul poate fi administrat în plus față de alte medicamente pentru TPI. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopagului cu alte medicamente pentru tratamentul TPI primare pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat și a stabili dacă doza oricăruia dintre medicamente trebuie redusă.

Oprirea tratamentului

Administrarea avatrombopagului se oprește dacă numărul de trombocite nu crește la $\geq 50 \times 10^9/l$ după 4 săptămâni de administrare a dozelor la doza maximă de 40 mg o dată pe zi. Administrarea Doptelet se oprește dacă numărul de trombocite este mai mare de $250 \times 10^9/l$ după 2 săptămâni de administrare a dozelor la doza de 20 mg o dată pe săptămână.

Doza recomandată în cazul administrării concomitente cu inductori sau inhibitori duali moderați sau puternici ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv la pacienți cu trombocitopenie imună cronică

Dozele inițiale de avatrombopag recomandate la pacienții cu trombocitopenie imună cronică cărora li se administrează medicamente concomitente sunt rezumate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Doza inițială de avatrombopag recomandată la pacienții cu trombocitopenie imună primară cronică în funcție de medicamentele concomitente

Medicamente concomitente	Doză inițială recomandată
Inhibitori duali moderați sau puternici ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv (de exemplu fluconazol)	20 mg (1 comprimat) de trei ori pe săptămână
Inductori duali moderați sau puternici ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv (de exemplu rifampicină, enzalutamidă)	40 mg (2 comprimate) o dată pe zi

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 ani și peste (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Avatrombopag nu se excretă pe cale renală; prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată. Avatrombopag nu a fost studiat la pacienți cu insuficiență renală severă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A Child-Pugh) până la moderată (clasa B Child-Pugh).

Din cauza informațiilor limitate disponibile, siguranța și eficacitatea avatrombopagului la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24) nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4). Nu se anticipează ajustarea dozei la acești pacienți. Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat la pacienții cu insuficiență hepatică severă numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Comorbidități asociate

Din cauza informațiilor limitate sau indisponibile, siguranța și eficacitatea avatrombopagului la pacienți adulți cu TPI cronică și virusul imunodeficienței umane [HIV], virusul hepatitei C [VHC] sau la subiecți cu lupus eritematos sistemic, hepatită acută, hepatită cronică activă, ciroză, boală limfoproliferativă, tulburări mieloproliferative, leucemie, mielodisplazie (SMD), boală malignă concomitentă și boală cardiovasculară semnificativă (de exemplu insuficiență cardiacă congestivă de gradul III/IV, fibrilație atrială, status post-bypass la nivelul arterei coronare sau plasare de stent) cunoscute nu au fost stabilite.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea avatrombopagului la copii și adolescenți cu vârsta sub 1 an nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Datele disponibile în prezent la pacienți copii și adolescenți cu vârsta de 1 an și peste și sub 18 ani sunt descrise la pct. 4.8 și 5.1.

Polimorfism al CYP2C9 cu pierdere a funcției

Expunerea la avatrombopag poate fi crescută la pacienții cu polimorfisme ale CYP2C9*2 și CYP2C9*3 cu pierdere a funcției. Subiecții sănătoși (n = 2) care erau homozigoți pentru aceste mutații (slab metabolizanți) au prezentat o expunere de aproximativ 2 ori mai mare comparativ cu subiecții cu CYP2C9 de tip sălbatic.

Mod de administrare

Doptelet este destinat administrării orale, iar comprimatele trebuie administrate cu alimente (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evenimente trombotice/tromboembolice

Se cunoaște că pacienții cu boală hepatică cronică prezintă un risc crescut de evenimente tromboembolice. Tromboza de venă portă a fost raportată cu frecvență crescută la pacienții cu boală hepatică cronică, al căror număr de trombocite era $> 200 \times 10^9/l$, tratați cu un agonist al receptorilor de trombopoietină (vezi pct. 4.8). La pacienții cu trombocitopenie imună cronică, au apărut evenimente tromboembolice (arteriale sau venoase) la 7% (9/128) dintre pacienții cărora li s-a administrat avatrombopag (vezi pct. 4.8).

Doptelet nu a fost studiat la pacienți cu evenimente tromboembolice anterioare. Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării Doptelet la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat. Doptelet nu trebuie administrat la pacienți cu boală hepatică cronică sau trombocitopenie imună cronică în încercarea de normalizare a numărului de trombocite.

Prelungirea intervalului QTc în cazul administrării de medicamente concomitente

La expuneri similare cu cea atinsă la dozele de 40 mg și 60 mg, Doptelet nu a determinat prelungirea intervalului QT în nicio măsură relevantă din punct de vedere clinic. Nu se anticipează efecte de prelungirea valorii medii a QTc > 20 ms în cazul schemei terapeutice la schema de administrare cu cea mai mare doză terapeutică, pe baza analizei datelor din studiile clinice cumulate efectuate la pacienți cu boală hepatică cronică. Cu toate acestea, trebuie manifestată precauție atunci când Doptelet este administrat concomitent cu inhibitori duali moderați sau puternici ai CYP3A4/5 și CYP2C9 sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C9, deoarece aceste medicamente pot determina creșterea expunerilor la avatrombopag. De asemenea, trebuie manifestată precauție la pacienții cu polimorfisme ale CYP2C9 cu pierdere a funcției, întrucât acestea pot determina creșterea expunerii la avatrombopag.

Reaparitia trombocitopeniei și a sângerării după încetarea tratamentului la pacienții cu trombocitopenie imună cronică

Este probabil ca trombocitopenia să reapară la pacienții cu TPI la oprirea tratamentului cu avatrombopag. După oprirea administrării avatrombopagului, numărul de trombocite revine la nivelul inițial în decurs de 2 săptămâni la majoritatea pacienților, ceea ce determină creșterea riscului de sângerare și, în unele cazuri, poate duce la sângerare. Există un risc crescut de sângerare dacă tratamentul cu avatrombopag este oprit în prezența anticoagulantelor sau a medicamentelor antiagregante plachetare. Pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru a depista scăderea numărului de trombocite și este necesară abordarea terapeutică pentru a evita sângerarea la oprirea tratamentului cu avatrombopag. Se recomandă ca, dacă tratamentul cu avatrombopag este oprit, tratamentul pentru TPI să fie reluat conform ghidurilor de tratament actuale. Abordarea terapeutică suplimentară poate include oprirea tratamentului cu anticoagulant și/sau medicament antiagregant plachetar, inversarea anticoagulării sau administrarea de trombocite cu rol de susținere.

Nivel crescut de reticulină în măduva osoasă

Se consideră că nivelul crescut de reticulină în măduva osoasă poate fi rezultatul stimulării receptorilor de trombopoietină (TPO), ducând la un număr crescut de megacariocite în măduva osoasă, care poate ulterior să elibereze citokine. Nivelul crescut de reticulină poate fi sugerat de modificările morfologice la nivelul celulelor din sângele periferic și poate fi detectat prin biopsia de măduvă osoasă. Prin urmare, se recomandă examene care să depisteze anomalii morfologice celulare utilizând un frotiu de sânge periferic și hemoleucograma cu formulă leucocitară (CBC) înainte și în timpul tratamentului cu avatrombopag.

Dacă la pacienți se observă o pierdere a eficacității și rezultate anormale ale analizei frotiului de sânge periferic, administrarea avatrombopagului trebuie oprită, trebuie efectuat un examen fizic și trebuie luată în considerare o biopsie a măduvei osoase cu colorație adecvată pentru reticulină. Dacă este disponibilă o biopsie anterioară a măduvei osoase, trebuie efectuată o comparație cu aceasta. Dacă se menține eficacitatea și se observă un rezultat anormal la frotiul de sânge periferic la pacienți, medicul trebuie să facă uz de opinia clinică adecvată, incluzând luarea în considerare a unei biopsii de măduvă osoasă, și trebuie reevaluate raportul risc-beneficiu al avatrombopagului și opțiunile alternative de tratament pentru TPI.

Evoluția sindromului mielodisplazic (SMD) existent

Eficacitatea și siguranța Doptelet nu au fost stabilite pentru tratamentul trombocitopeniei cauzate de SMD. Doptelet nu trebuie utilizat în afara studiilor clinice pentru tratamentul trombocitopeniei cauzate de SMD.

Există o preocupare teoretică cu privire la faptul că agoniștii receptorilor de TPO (TPO-R) pot stimula evoluția patologiilor maligne hematologice, cum este SMD. Agoniștii TPO-R sunt factori de creștere care duc la expandarea, diferențierea și producerea de trombocite de către celulele trombopoietice progenitoare. TPO-R este exprimat predominant pe suprafața celulelor de linie mieloidă.

Diagnosticul de TPI la adulți și pacienți vârstnici trebuie să fi fost confirmat prin excluderea altor entități clinice care se prezintă cu trombocitopenie, în special trebuie exclus diagnosticul de SMD. Trebuie să se ia în considerare efectuarea unui aspirat și a unei biopsii de măduvă osoasă pe parcursul bolii și al tratamentului, în special la pacienții cu vârsta peste 60 ani, la cei cu simptome sistemice sau semne anormale, cum este numărul crescut de blaști periferici.

Insuficiență hepatică severă

Există informații limitate privind utilizarea avatrombopagului la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, abordarea terapeutică trebuie să respecte practica clinică și să includă monitorizarea atentă a semnelor precoce de agravare sau de instalare a encefalopatiei hepatice, a ascitei și a tendinței trombotice sau de hemoragie, prin monitorizarea testelor funcționale hepatice, efectuarea de analize pentru evaluarea status-ului coagulării și, dacă este necesar, prin proceduri de imagistică la nivelul vascularizării portale.

Pacienții cu boală hepatică clasa C Child-Pugh care iau avatrombopag înaintea unei proceduri invazive trebuie evaluați în ziua procedurii pentru depistarea unei eventuale creșteri neașteptat de mari a numărului de trombocite.

Utilizare la pacienți cu boală hepatică cronică supuși unor proceduri invazive

Obiectivul tratamentului cu Doptelet îl constituie creșterea numărului de trombocite. Deși profilul beneficiu-risc pentru proceduri care nu au fost incluse în mod specific în studiile clinice este posibil să fie comparabil, eficacitatea și siguranța avatrombopagului nu au fost stabilite în cazul intervențiilor chirurgicale majore, de exemplu laparotomie, toracotomie, intervenție chirurgicală pe cord deschis, craniotomie sau extirpare de organe.

Reluarea tratamentului la pacienții cu boală hepatică cronică supuși unor proceduri invazive

Există informații limitate privind utilizarea avatrombopagului la pacienți expuși anterior la avatrombopag.

Administrație concomitentă cu preparate care conțin interferon

Se cunoaște că preparatele care conțin interferon reduc numărul de trombocite; prin urmare, acest lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării de avatrombopag concomitent cu preparate care conțin interferon.

Lactoză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Inhibitori ai gp-P

Utilizarea concomitentă de avatrombopag și inhibitori ai gp-P a determinat modificări ale expunerii care nu au fost semnificative din punct de vedere clinic. Nu se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 5.2).

Inhibitori ai CYP3A4/5 și CYP2C9

Utilizarea avatrombopagului concomitent cu inhibitori duali moderați sau puternici ai CYP3A4/5 și CYP2C9 (de exemplu fluconazol) crește expunerea la avatrombopag. Se anticipează că utilizarea avatrombopagului concomitent cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C9 crește expunerea la avatrombopag.

Boală hepatică cronică

Nu se anticipează ca creșterea expunerii la avatrombopag să aibă un efect important din punct de vedere clinic asupra numărului de trombocite, având în vedere durata de 5 zile a tratamentului, și nu se recomandă ajustarea dozei. Totuși, acești pacienți trebuie evaluați în ziua procedurii pentru depistarea unei eventuale creșteri neașteptat de mari a numărului de trombocite (vezi pct. 4.2 și 5.2).

Trombocitopenie imună cronică

Se reduce doza inițială de avatrombopag atunci când este utilizat concomitent cu un inhibitor dual moderat sau puternic al CYP2C9 și CYP3A4/5 (vezi Tabelul 4 și pct. 4.2). De asemenea, trebuie avută în vedere reducerea dozei inițiale la pacienții cărora li se administrează un inhibitor moderat sau puternic al CYP2C9.

La pacienții care încep tratamentul cu inhibitori duali moderați sau puternici ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau cu inhibitori moderați sau puternici ai CYP2C9 în timp ce li se administrează avatrombopag, se monitorizează numărul de trombocite și se ajustează doza de avatrombopag după cum este necesar (vezi Tabelul 2, Tabelul 3 și pct. 4.2).

Inductori ai CYP3A4/5 și CYP2C9

Utilizarea concomitentă cu inductori duali moderați sau puternici ai CYP3A4/5 și CYP2C9 (de exemplu rifampicină, enzalutamidă) reduce expunerea la avatrombopag și poate determina diminuarea efectului asupra numărului de trombocite. Se anticipează că utilizarea concomitentă a avatrombopagului cu inductori moderați sau puternici ai CYP2C9 reduce expunerea la avatrombopag.

Boală hepatică cronică

Nu se preconizează ca scăderea expunerii la avatrombopag să aibă un efect important din punct de vedere clinic asupra numărului de trombocite din cauza duratei de 5 zile a tratamentului. Nu sunt recomandate ajustări ale dozei (vezi pct. 5.2).

Trombocitopenie imună cronică

Se crește doza inițială recomandată de Doptelet atunci când este utilizat concomitent cu un inductor dual moderat sau puternic al CYP2C9 și CYP3A4/5 (vezi Tabelul 4 și pct. 4.2). De asemenea, trebuie avută în vedere creșterea dozei inițiale la pacienții cărora li se administrează un inductor moderat sau puternic al CYP2C9.

La pacienții care încep tratamentul cu inductori duali moderați sau puternici ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau cu inductori moderați sau puternici ai CYP2C9 în timp ce li se administrează avatrombopag, se monitorizează numărul de trombocite și se ajustează doza după cum este necesar (vezi Tabelul 2, Tabelul 3 și pct. 4.2).

Medicamente pentru tratamentul TPI

Medicamentele utilizate în tratamentul TPI în asociere cu avatrombopag în studiile clinice au inclus corticosteroizi, danazol, dapsonă și imunoglobulină intravenoasă (Ig i.v.). Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopagului cu alte medicamente pentru tratamentul TPI pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea avatrombopagului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Doptelet nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu există date clinice privind prezența avatrombopagului în laptele uman, efectele asupra copilului alăptat sau efectele asupra producerii de lapte. Nu se cunoaște dacă avatrombopagul sau metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Avatrombopagul a fost prezent în laptele femelelor de șobolan care alăptează, vezi pct. 5.3. Nu se poate exclude un risc pentru sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Doptelet, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Efectul avatrombopagului asupra fertilității la om nu a fost stabilit și nu se poate exclude un risc. În studiile la animale, avatrombopagul nu a avut niciun efect asupra fertilității masculilor și femelelor de șobolan sau asupra embriogenezei timpurii (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Doptelet nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Boală hepatică cronică

Siguranța avatrombopagului a fost evaluată în două studii randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, ADAPT-1 și ADAPT-2, în care la 430 pacienți cu boală hepatică cronică și trombocitopenie s-a administrat fie avatrombopag (n = 274), fie placebo (n = 156) și s-a efectuat 1 evaluare de siguranță post-doză.

Trombocitopenie imună cronică

Siguranța avatrombopagului la pacienți adulți a fost evaluată în trei studii controlate și un studiu necontrolat care au înrolat 161 pacienți cu trombocitopenie imună cronică. Datele privind siguranța cumulate din aceste patru studii includ 128 pacienți care au fost expuși la avatrombopag pe o durată mediană de 29 săptămâni.

Siguranța avatrombopagului la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 18 ani cu trombocitopenie persistentă sau cronică a fost evaluată într-un studiu randomizat, controlat cu placebo, cu o fază principală în regim dublu-orb cu durată de 12 săptămâni urmată de o fază opțională de extensie în regim deschis în care pacienților li s-a putut administra avatrombopag timp de până la 2 ani. Datele privind siguranța din faza principală includ 54 pacienți care au fost expuși la avatrombopag pentru o perioadă mediană de 12 săptămâni. Profilul general de siguranță la pacienții copii și adolescenți tratați cu avatrombopag este comparabil cu cel observat la pacienții adulți.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de termenul preferat, pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Populația de studiu cu boală hepatică cronică

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (terminologie MedDRA*)	Frecvente	Mai puțin frecvente	Cu frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Anemie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări vasculare		Tromboză de venă portă	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Ostealgie Mialgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Oboseală	Pirexie	

* Dicționarul Medical pentru Activități de Reglementare (MedDRA) versiunea 19.1.

Populația de studiu cu trombocitopenie imună primară cronică

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Terminologie MedDRA*	Frecvența	Reacția adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Furuncul, tromboflebită septică, infecție a tractului respirator superior
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	Mai puțin frecvente	Mielofibroză
Tulburări hematologice și limfatice	Frecvente	Trombocitopenie, anemie, splenomegalie
	Mai puțin frecvente	Leucocitoză
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hiperlipidemie, scădere a apetitului alimentar
	Mai puțin frecvente	Deshidratare, hipertrigliceridemie, creștere a apetitului alimentar, deficit de fier
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Schimbări de dispoziție
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală, disconfort la nivelul capului, migrenă, parestezie
	Mai puțin frecvente	Accident vascular cerebral, tulburare cognitivă, disgeuzie, hipoestezie, perturbare senzorială, atac ischemic tranzitoriu
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Senzație anormală la nivelul ochiului, iritație oculară, prurit ocular, edem ocular, creștere a secreției lacrimale, disconfort ocular, fotofobie, ocluzie a arterei retiniene, vedere încețoșată, afectare a vederii
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Durere auriculară, hiperacuzie
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Infarct miocardic
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipertensiune arterială
	Mai puțin frecvente	Tromboză venoasă profundă, tromboză a venei jugulare, vasoconstricție
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Epistaxis, dispnee
	Mai puțin frecvente	Hemoptizie, congestie nazală, embolie pulmonară

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Terminologie MedDRA*	Frecvența	Reacția adversă
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață, diaree, vărsături, durere în partea superioară a abdomenului, flatulență
	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal, distensie abdominală, durere în partea inferioară a abdomenului, varice ano-rectale, constipație, eructație, boală de reflux gastroesofagian, glosodinie, hemoroizi, parestezie orală, edem al limbii, tulburare la nivelul limbii
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Tromboză la nivelul venei porte
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupție cutanată tranzitorie, acnee, peteșii, prurit
	Mai puțin frecvente	Alopecie, xerodermie, echimoză, hiperhidroză, tulburare de pigmentare, erupție pruriginoasă, hemoragie cutanată, iritație cutanată
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Artralgie, dorsalgie, durere la nivelul extremităților, mialgie, durere musculo-scheletică
	Mai puțin frecvente	Artropatie, disconfort la nivelul membrelor, spasme musculare, slăbiciune musculară, durere musculo-scheletică la nivel toracic
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente	Hematurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mai puțin frecvente	Menoragie, durere la nivelul mameloanelor
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Oboseală
	Frecvente	Astenie
	Mai puțin frecvente	Disconfort toracic, foame, durere, edeme periferice
Investigații diagnostice	Frecvente	Valori crescute ale glicemiei, valori crescute ale numărului de trombocite**, valori scăzute ale glicemiei, valori crescute ale trigliceridelor în sânge, valori crescute ale lactat-dehidrogenazei în sânge, valori scăzute ale numărului de trombocite, valori crescute ale alanin-aminotransferazei, valori crescute ale gastrinei în sânge
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale aspartat-aminotransferazei, hipertensiune arterială, bătăi neregulate ale inimii, valori crescute ale enzimelor hepatice

* Dicționarul medical pentru activități de reglementare (MedDRA) versiunea 19.1.

** În studiul clinic efectuat la pacienți copii și adolescenți, trombocitoza a fost raportată la un pacient în faza principală a studiului și la un pacient în timpul fazei de extensie în regim deschis.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Evenimente tromboembolice

În studiile clinice ADAPT-1 și ADAPT-2 efectuate la pacienți cu trombocitopenie și boală hepatică cronică a existat 1 eveniment de tromboză de venă portă cauzat de tratament la un pacient (n = 1/274 dintre pacienții cărora li s-a administrat avatrombopag), care a fost raportat la 14 zile după finalizarea tratamentului cu Doptelet. Această reacție adversă a fost evaluată ca non-gravă.

În cele patru studii clinice cumulate efectuate la pacienți adulți cu trombocitopenie imună cronică, s-au observat evenimente tromboembolice la 7% (9/128) dintre pacienți. Singurul eveniment tromboembolic care a apărut la mai mult de 1 pacient a fost accidentul vascular cerebral, care a apărut la 1,6% (2/128) dintre pacienți. La pacienții copii și adolescenți cu trombocitopenie imună persistentă sau cronică, evenimentele tromboembolice au apărut la 1,4% (1/73) dintre pacienții cărora li s-a administrat avatrombopag.

Trombocitopenie după oprirea tratamentului la pacienții cu trombocitopenie imună cronică

În cele 4 studii clinice cumulate efectuate la pacienți cu trombocitopenie imună cronică s-au observat scăderi tranzitorii ale numărului de trombocite până la niveluri mai reduse decât valorile de referință, după oprirea tratamentului, la 8,6% (11/128) dintre pacienții tratați cu avatrombopag.

Reacții de hipersensibilitate

Reacții de hipersensibilitate care includ prurit, erupție cutanată tranzitorie, edem facial și edem la nivelul limbii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin **intermediul sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu avatrombopag. Dacă survine sau se suspectează un supradozaj, administrarea Doptelet trebuie oprită, iar numărul de trombocite trebuie monitorizat cu atenție, deoarece avatrombopag determină creșterea numărului de trombocite într-o manieră dependentă de doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antihemoragice, alte hemostatice sistemice, codul ATC: B02BX08

Mecanism de acțiune

Avatrombopagul este un agonist al receptorilor de trombopoietină (TPO) cu molecule mici, activ pe cale orală, care stimulează proliferarea și diferențierea megacariocitelor din celulele progenitoare ale măduvei osoase, determinând creșterea producerii de trombocite. Avatrombopagul nu concurează cu TPO în ceea ce privește legarea de receptorul TPO și are un efect cumulativ cu TPO asupra producerii de trombocite.

Eficacitate și siguranță clinică

Studii privind boala hepatică cronică

Eficacitatea și siguranța avatrombopagului în tratamentul pacienților adulți cu boală hepatică cronică și un număr de trombocite $< 50 \times 10^9/l$ care au fost programați pentru efectuarea unei proceduri au fost studiate în 2 studii de fază 3 multicentrice, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu protocol identic (ADAPT-1 și ADAPT-2). În fiecare studiu, pacienții au fost distribuiți în cohorta cu număr redus de trombocite la momentul inițial ($< 40 \times 10^9/l$) sau în cohorta cu număr crescut de trombocite la momentul inițial (≥ 40 până la $< 50 \times 10^9/l$) în funcție de numărul de trombocite la momentul inițial. Pacienții au fost randomizați apoi în raport de 2:1 pentru administrarea de avatrombopag sau placebo.

Pacienților din cohorta cu număr redus de trombocite la momentul inițial li s-a administrat o doză de avatrombopag 60 mg sau placebo echivalent, o dată pe zi, timp de 5 zile, iar pacienților din cohorta cu număr crescut de trombocite la momentul inițial li s-a administrat o doză de avatrombopag 40 mg sau placebo echivalent, o dată pe zi, timp de 5 zile. Pacienții eligibili au fost programați pentru a li se efectua procedura (proceduri cu risc scăzut de hemoragie, de exemplu endoscopie și colonoscopie (60,8%); cu risc moderat de hemoragie, de exemplu biopsie hepatică și chimioembolizare pentru CHC (17,2%); sau cu risc crescut de hemoragie, de exemplu proceduri stomatologice și ablație prin radiofrecvență (22,1%) la 5-8 zile de la ultima doză de tratament. Categoriile de pacienți au fost similare în cohortele cu număr redus de trombocite și în cele cu număr crescut de trombocite la momentul inițial și au constat din 66% pacienți de sex masculin și 35% pacienți de sex feminin; vârsta mediană 58 ani și 61% rasă albă, 34% rasă asiatică și 3% rasă negroidă. În total, 24,8% dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani, 4,6% ≥ 75 ani și doar 1 pacient (0,2%) avea vârsta ≥ 85 ani. Scorurile MELD ale pacienților au variat între < 10 (37,5%), 10 și 14 (46,3%) și între > 14 și < 24 (16,2%) și au inclus pacienți cu clasa A (56,4%), clasa B (38,1%) și clasa C (5,6%) CTP.

În ADAPT-1 au fost randomizați în total 231 pacienți; 149 pacienți în grupul cu administrare de avatrombopag și 82 pacienți în grupul cu administrare de placebo. În cohorta cu număr redus de trombocite la momentul inițial, numărul mediu de trombocite la momentul inițial în grupul tratat cu avatrombopag a fost de $31,1 \times 10^9/l$, iar la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de $30,7 \times 10^9/l$. În cohorta cu număr crescut de trombocite la momentul inițial, numărul mediu de trombocite la momentul inițial la pacienții tratați cu avatrombopag a fost de $44,3 \times 10^9/l$, iar la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de $44,9 \times 10^9/l$.

În ADAPT-2 au fost randomizați în total 204 pacienți; 128 pacienți în grupul de tratament cu avatrombopag și 76 pacienți în grupul cu administrare de placebo. În cohorta cu număr redus de trombocite la momentul inițial, numărul mediu de trombocite la momentul inițial în grupul tratat cu avatrombopag a fost de $32,7 \times 10^9/l$, iar la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de $32,5 \times 10^9/l$. În cohorta cu număr crescut de trombocite la momentul inițial, numărul mediu de trombocite la momentul inițial la pacienții tratați cu avatrombopag a fost de $44,3 \times 10^9/l$, iar la pacienții la care s-a administrat placebo a fost de $44,5 \times 10^9/l$.

Respondenții au fost definiți ca pacienții care nu au necesitat o transfuzie de masă trombocitară sau o procedură de urgență pentru hemoragie după randomizare și până la 7 zile după o procedură programată. Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5: Rezultate de eficacitate în funcție de cohorta constituită pe baza numărului de trombocite la momentul inițial și de grupul de tratament – ADAPT-1 și ADAPT-2

Cohorta cu număr redus de trombocite la momentul inițial (< 40 × 10 ⁹ /l)				
Categorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie de masă trombocitară sau o procedură de urgență pentru hemoragie				
Respondenți Î 95% ^a	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
Valoarea P ^b	<0,0001		0,0006	
Proporția de subiecți la care numărul de trombocite a fost ≥ 50 × 10 ⁹ /l în ziua procedurii				
Respondenți Î 95% ^a	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
Valoarea P ^b	<0,0001		<0,0001	
Modificarea numărului de trombocite de la momentul inițial până în ziua procedurii				
Medie (AS) × 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediană × 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
Valoarea P ^c	<0,0001		<0,0001	

Număr crescut de trombocite la momentul inițial (≥ 40 până la < 50 × 10 ⁹ /l)				
Categorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie de masă trombocitară sau o procedură de urgență pentru hemoragie				
Respondenți Î 95% ^a	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Valoarea P ^b	<0,0001		<0,0001	
Proporția de subiecți la care numărul de trombocite a fost ≥ 50 × 10 ⁹ /l în ziua procedurii				
Respondenți Î 95% ^a	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Valoarea P ^b	<0,0001		<0,0001	
Modificarea numărului de trombocite de la momentul inițial până în ziua procedurii				
Medie (AS) × 10 ⁹ /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediană × 10 ⁹ /l	0,0	33,0	3,3	41,3
Valoarea P ^c	<0,0001		<0,0001	

a

b

c

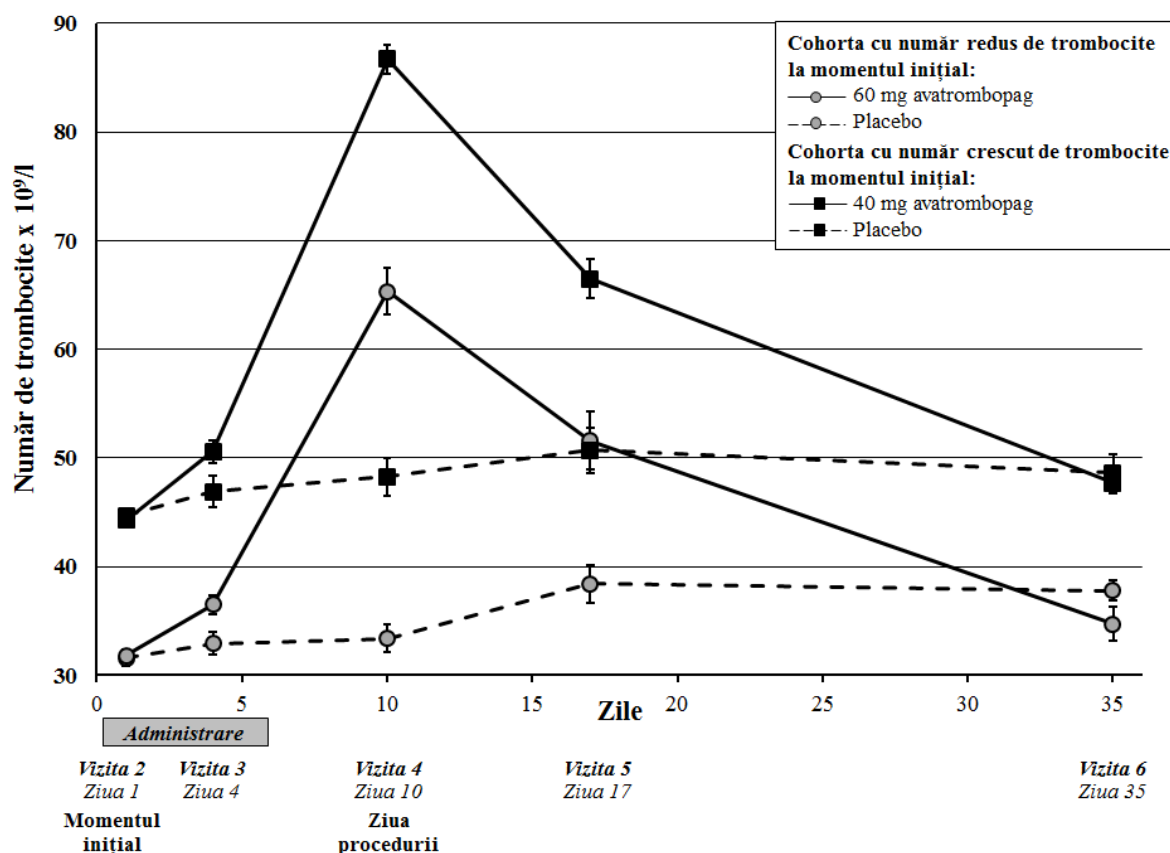
Interval de încredere 95% bilateral pe baza aproximării normale.

Test Cochran-Mantel-Haenszel.

Testul Wilcoxon pentru suma rangurilor.

A fost observată în timp o creștere măsurată a numărului de trombocite în ambele grupuri de tratament cu avatrombopag, începând cu Ziua 4 post-doză, care a atins un nivel maxim în Ziua 10-13 și apoi a revenit aproape de valorile de la momentul inițial până în Ziua 35 (Figura 1); numărul mediu de trombocite a rămas mai mare sau egal cu $50 \times 10^9/l$ în Ziua 17 (Vizita 5).

Figura 1: Număr mediu de trombocite (+/- eroarea standard) pe zile de la inițierea administrării în funcție de cohorta constituită pe baza numărului de trombocite la momentul inițial și de grupul de tratament - ADAPT-1 și ADAPT-2 cumulate



Eficacitatea avatrombopagului a fost similară în diferitele subgrupe pentru populația din studiile de fază 3 cumulate (ADAPT-1 și ADAPT-2). În general, proporția de subiecți care nu au necesitat transfuzie de masă trombocitară sau o procedură de urgență pentru hemoragie a fost similară în diferitele subgrupe.

Studii privind trombocitopenia imună cronică

Eficacitatea Doptelet la pacienți adulți cu trombocitopenie imună cronică a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo (Studiul 302). Pacienților li se administraseră anterior unul sau mai multe tratamente pentru trombocitopenia imună cronică și aveau o valoare medie a numărului de trombocite la selectare și la momentul inițial $< 30 \times 10^9/l$. Pacienții au fost stratificați la nivel central pe baza statusului splenectomiei, numărul de trombocite la momentul inițial (≤ 15 sau $> 15 \times 10^9/l$) și utilizarea concomitentă a unor medicamente pentru trombocitopenia imună cronică, iar apoi au fost randomizați (2:1) pentru a li se administra fie avatrombopag, fie placebo timp de 6 luni. Pacienților li s-a administrat o doză inițială de 20 mg o dată pe zi, dozele fiind ulterior titrate în funcție de răspunsul din punctul de vedere al trombocitelor.

În plus, pacienții puteau reduce treptat medicamentele concomitente pentru TPI și li se puteau administra tratamente de urgență în funcție de asistența medicală standard la nivel local. La mai mult de jumătate dintre toți pacienții din fiecare grup de tratament se administraseră ≥ 3 tratamente anterioare pentru TPI, iar la 29% dintre pacienții cu administrare de placebo și 34% dintre pacienții cu administrare de avatrombopag se efectuase anterior splenectomie.

Au fost randomizați 49 pacienți, 32 de la avatrombopag și 17 la placebo, cu valori medii [AS] ale numărului de trombocite la momentul inițial similare în cele 2 grupuri de tratament ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$, respectiv $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Vârsta mediană a fost de 44 ani, 63% erau de sex feminin, iar 94% erau de rasă albă, 4% de rasă asiatică și 2% de rasă neagră. În total, 8,2% dintre pacienți aveau vârsta ≥ 65 ani și niciun pacient nu avea vârsta ≥ 75 ani. Durata mediană a expunerii a fost de 26 săptămâni pentru pacienții tratați cu avatrombopag și de 6 săptămâni pentru pacienții cărora li s-a administrat placebo. Rezultatul principal de eficacitate în acest studiu a fost reprezentat de numărul cumulat de săptămâni în care numărul de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/l$ în perioada de tratament de 6 luni, în absența tratamentului de urgență. Pacienții tratați cu avatrombopag au avut o durată mai lungă cu număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ în absența tratamentului de urgență decât cei cărora li s-a administrat placebo (durata mediană 12,4 [0, 25] față de 0 [0, 2] săptămâni, $p < 0,0001$) (vezi Tabelul 6).

Tabelul 6: Numărul cumulat de săptămâni de răspuns din punctul de vedere al trombocitelor – Studiul 302

Rezultatul principal de eficacitate	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Numărul cumulat de săptămâni cu răspuns din punctul de vedere al trombocitelor*		
Media (AS)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Min, max	0, 25	0, 2
Valoarea p a testului Wilcoxon cu suma rangurilor	< 0,0001	

* Numărul cumulat de săptămâni de răspuns din punctul de vedere al trombocitelor este definit ca numărul total de săptămâni în care numărul de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/l$ în perioada de tratament de 6 luni, în absența tratamentului de urgență.

În plus, o proporție mai mare de pacienți din grupul de tratament cu avatrombopag a avut valori ale numărului de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ în Ziua 8 în comparație cu placebo (21/32; 66% față de 0/17; respectiv 0,0%; ÎI 95% (47, 86); $p < 0,0001$). Deși câtorva subiecți li s-au administrat concomitent medicamente pentru TPI la momentul inițial, o proporție mai mare de pacienți din grupul cu avatrombopag au avut o reducere a utilizării medicamentelor concomitente pentru TPI de la momentul inițial în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat placebo (5/15; 33% față de 0/7; respectiv 0,0%; ÎI 95% (12, 62); $p = 0,1348$).

Studiul privind trombocitopenia imună persistentă sau cronică efectuat la pacienți copii și adolescenți

Eficacitatea Doptelet a fost evaluată la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între ≥ 1 an și < 18 ani cu trombocitopenie imună persistentă sau cronică în cadrul unui studiu randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo. O fază de tratament randomizat de 12 săptămâni (faza principală) a fost urmată de o fază de extensie opțională în care tuturor pacienților li s-a administrat avatrombopag.

Pacienții trebuiau să aibă un diagnostic de TPI de ≥ 6 luni și să fi prezentat un răspuns insuficient la cel puțin un tratament anterior. În studiu au fost înrolați 75 pacienți randomizați în raport de 3:1 avatrombopag: placebo în 3 cohorte de vârstă: ≥ 12 până la < 18 ani ($n = 29$); ≥ 6 până la < 12 ani ($n = 28$); și ≥ 1 până la < 6 ani ($n = 18$).

Criteriul final de evaluare principal l-a constituit răspunsul de durată din punctul de vedere al trombocitelor, definit ca proporția de pacienți care au avut numărul de trombocite evaluat săptămânal de $\geq 50 \times 10^9/l$ în cel puțin 6 ori din 8 în ultimele 8 săptămâni din perioada de tratament de 12 săptămâni în faza principală, în absența medicamentelor de urgență.

Criteriul principal de evaluare alternativ (analizat ca criteriu final de evaluare secundar) l-a constituit răspunsul din punctul de vedere al trombocitelor, definit ca proporția de subiecți care au avut numărul de trombocite evaluat de cel puțin 2 ori consecutiv $\geq 50 \times 10^9/l$ în faza principală, în absența medicamentelor de urgență.

Tabelul 7: Răspunsul de durată din punctul de vedere al trombocitelor și răspunsul din punctul de vedere al trombocitelor – studiul de fază 3 efectuat la pacienți copii și adolescenți cu TPI persistentă sau cronică

Criteriu final de evaluare	Avatrombopag (n = 54)	Placebo (n = 21)
Răspunsul de durată din punctul de vedere al trombocitelor, n% (principal)		
Da	15 (27,8)	0
Nu	39 (72,2)	21 (100,0)
Diferența de proporții (avatrombopag – placebo) (Î 95%)	27,8 (15,8; 39,7)	
Valoarea p conform Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag față de placebo)	p = 0,0077 ^a	
Răspunsul din punctul de vedere al trombocitelor, n% (principal alternativ)		
Da	44 (81,5)	0
Nu	10 (18,5)	21 (100,0)
Diferența de proporții (avatrombopag – placebo) (Î 95%)	81,5 (71,1; 91,8)	
Valoarea p conform Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag față de placebo)	p < 0,0001 ^a	

^a Denotă valoarea p din testul Fisher exact care a fost utilizat în locul testului Cochran-Mantel-Haenszel, din cauza numărului redus de respondenți din cadrul straturilor de testare.

Notă: testul Cochran-Mantel-Haenszel este ajustat în funcție de cohorta de vârstă și de numărul de trombocite la momentul inițial.

Proporția de subiecți care a necesitat tratament de urgență a fost semnificativ mai scăzută (p = 0,0008) în grupul cu avatrombopag (7,4%) decât în grupul cu placebo (42,9%).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Doptelet la toate subgrupele de copii și adolescenți în trombocitopenia secundară bolii hepatice (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Profilurile concentrație plasmatică-timp după administrarea orală de avatrombopag au fost caracterizate printr-un timp de latență scurt (0,5-0,75 ore), cu o expunere maximă la 6-8 ore după administrarea dozei. În cadrul unui studiu de farmacocinetică cu administrare de doze repetate efectuat la voluntari sănătoși, starea de echilibru a fost atinsă până în ziua 5 de administrare. Au fost efectuate studii clinice în regim deschis, randomizate, încrucișate, cu protocol duplicat, la subiecți sănătoși, în scopul evaluării efectelor alimentelor bogate și sărace în grăsimi asupra biodisponibilității și variabilității farmacocinetice a avatrombopagului. Administrarea cu orice tip de alimente nu a avut efecte importante din punct de vedere clinic asupra valorii (C_{max}) sau anvergurii expunerii (ASC) la avatrombopag. Cu toate acestea, a existat o reducere semnificativă (cu aproximativ 50%) a variabilității ASC și C_{max} ale avatrombopagului între subiecți și la același subiect, atunci când avatrombopagul a fost administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2 și 4.5).

Interacțiuni cu alimentele

Administrarea de avatrombopag concomitent cu o masă bogată sau săracă în grăsimi nu a determinat modificări importante din punct de vedere clinic ale valorii sau anvergurii absorbției avatrombopagului. Cu toate acestea, administrarea de avatrombopag, atât cu o masă bogată în grăsimi, cât și cu o masă săracă în grăsimi a determinat reducerea variabilității farmacocinetice între subiecți și la același subiect a avatrombopagului cu aproximativ 50%. Prin urmare, se recomandă ca avatrombopagul să fie administrat împreună cu alimente (vezi pct. 4.2).

Distribuție

Studiile *in vitro* sugerează că avatrombopagul se leagă în mare măsură de proteinele plasmatice umane (> 96%). Volumul de distribuție aparent al avatrombopagului la pacienții cu trombocitopenie și boală hepatică cronică este de aproximativ 180 l, iar volumul aparent de distribuție la pacienții cu trombocitopenie imună cronică este de aproximativ 235 l, pe baza unei analize de farmacocinetică populațională, ceea ce sugerează că avatrombopagul se distribuie în proporție foarte mare.

Metabolizare

Metabolizarea oxidativă a avatrombopagului este mediata în principal de CYP2C9 și CYP3A4. Avatrombopagul este un substrat al transportului mediat de glicoproteina p (gp-P), deși nu se anticipează diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește creșterile numărului de trombocite atunci când avatrombopagul este administrat concomitent cu un inhibitor puternic al gp-P. Pe baza studiilor *in vitro*, nu se anticipează ca alte proteine transportoare (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 și OAT3) să aibă un rol semnificativ în dispunerea avatrombopagului.

Tabelul 8: Interacțiuni medicamentoase: modificări ale farmacocineticii avatrombopagului în prezența medicamentului administrat concomitent

Medicament administrat concomitent*	Raportul mediei geometrice [ÎI 90%] a farmacocineticii avatrombopagului cu/fără medicament administrat concomitent (Niciun efect = 1,00)	
	ASC _{0-inf}	C _{max}
Inhibitor puternic al CYP3A		
Itraconazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Inhibitor moderat al CYP3A și CYP2C9		
Fluconazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Inductor moderat al CYP2C9 și inductor puternic al CYP3A		
Rifampină	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Inhibitor al gp-P		
Ciclosporină	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Inhibitor al gp-P și inhibitor moderat al CYP3A		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* la starea de echilibru, cu excepția ciclosporinei care a fost administrată în doză unică

Efectul avatrombopagului

Avatrombopagul nu inhibă CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 sau CYP3A, nu induce CYP1A, CYP2B6, CYP2C și CYP3A și induce slab CYP2C8 și CYP2C9 *in vitro*.

In vitro, avatrombopagul inhibă transportorii de anioni organici (OAT) 1 și 3 și proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP), dar nu și polipeptidele transportorilor de anioni organici (OATP) 1B1 și 1B3, nici transportorul de cationi organici (OCT) 2.

Efectul proteinelor transportoare

Avatrombopagul este un substrat al transportului mediat de glicoproteina P (gp-P) (vezi Tabelul 8). Avatrombopagul nu este un substrat pentru OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 și OAT3.

Eliminare

Avatrombopagul se excretă predominant prin intermediul materiilor fecale. După administrarea unei doze unice de avatrombopag marcat cu ^{14}C de 20 mg la voluntari sănătoși de sex masculin, un procent de 88% din doză a fost recuperat în materiile fecale și 6% în urină. Din procentul de 88% al materialului asociat medicamentului prezent în materiile fecale, un procent de 77% a fost identificat ca medicament nemodificat (34%) și ca metabolit 4-hidroxi (44%). Nu au fost detectați metaboliți ai avatrombopagului în plasmă.

Timpul mediu de înjumătățire plasmatică prin eliminare (%CV) al avatrombopagului este de aproximativ 19 ore (19%). Media (%CV) clearance-ului avatrombopagului se estimează a fi 6,9 l/oră (29%).

Liniaritate

Avatrombopagul a demonstrat o farmacocinetică proporțională cu doza după administrări de doze unice de la 10 mg (de 0,5 ori doza minimă aprobată) până la 80 mg (de 1,3 ori doza maximă recomandată).

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Analiza de farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatice de avatrombopag din studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși și pacienți cu trombocitopenie cauzată de boala hepatică cronică sau la subiecți sănătoși și pacienți cu TPI, care a inclus 11% (84/787), respectiv 4% (24/577) din populația studiului cu vârsta ≥ 65 ani, a sugerat că expunerile la avatrombopag nu sunt influențate de vârstă (vezi pct. 4.2).

Grupe definite pe baza rasei sau etniei

Analiza de farmacocinetică populațională a concentrațiilor plasmatice de avatrombopag din studiile clinice efectuate la subiecți sănătoși, pacienți cu trombocitopenie cauzată de boala hepatică cronică și pacienți cu TPI a indicat că expunerile la avatrombopag au fost similare la toate rasele diferite studiate.

Insuficiență renală

Studiile la om au demonstrat că eliminarea pe cale renală nu este o cale majoră de eliminare nici a avatrombopagului în formă nemodificată, nici a metabolitului acestuia. Pe baza profilului metabolic cunoscut al avatrombopagului și a faptului că doar 6% din doză se excretă în urină, probabilitatea unor efecte ale insuficienței renale asupra farmacocineticii avatrombopagului este considerată a fi extrem de scăzută (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Analiza de farmacocinetică populațională a avatrombopagului la subiecți sănătoși și subiecți cu trombocitopenie cauzată de boala hepatică cronică a indicat expuneri similare la subiecții sănătoși și la subiecții cu insuficiență renală ușoară și moderată ($\text{Cl}_{\text{Cr}} \geq 30$ ml/min, Cockcroft-Gault).

Farmacocinetica și farmacodinamia avatrombopagului nu au fost investigate la pacienți cu insuficiență renală severă ($\text{Cl}_{\text{Cr}} < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault), inclusiv pacienți care necesitau hemodializă.

Insuficiență hepatică

O analiză de farmacocinetică populațională a evaluat expunerile plasmatice la avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată pe baza scorurilor Modelului pentru boală hepatică în stadiu final (MELD) și a scorurilor Child-Turcotte-Pugh. Nu au fost observate diferențe importante din punct de vedere clinic în ceea ce privește expunerile la avatrombopag între pacienții cu scoruri Child-Turcotte-Pugh (interval = 5-12) sau scoruri MELD (interval = 4-23) și subiecții sănătoși. Expunerea plasmatică la avatrombopag a fost comparabilă la pacienții cu boală hepatică cronică secundară hepatitei virale (n = 242), cu steatohepatită non-alcoolică (n = 45) și cu boală hepatică alcoolică (n = 49) în studiile pivot de fază 3 și, de asemenea, a fost comparabilă cu cea observată la subiecții sănătoși (n = 391). Având în vedere informațiile limitate disponibile, avatrombopagul trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică clasa C Child-Pugh numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

5.3 Date preclinice de siguranță

Avatrombopagul nu stimulează producerea de trombocite la șoarece, șobolan, maimuță sau câine, din cauza specificității unice a receptorului TPO. Prin urmare, datele provenite din aceste studii la animale nu modelează în întregime posibilele reacții adverse asociate creșterii numărului de trombocite induse de avatrombopag la om.

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari față de expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță mică pentru utilizarea clinică. Toxicitatea principală a avatrombopagului în studiile pivot efectuate cu doze repetate s-a manifestat la nivelul stomacului, la doze mari, cu marje de siguranță adecvate, comparativ cu expunerea la doza maximă recomandată la om; aceste efecte au fost reversibile, chiar și în cazul toxicității cronice.

Carcinogeneză

În cadrul studiilor de carcinogenitate cu durata de doi ani efectuate la șoarece și șobolan, au apărut tumori gastrice (tumori carcinoide) cu celule neuroendocrine (celule pseudo-enterocromafine, celule ECL) la nivelul stomacului, în cazul administrării de doze mari. Tumorile carcinoide gastrice au fost considerate ca fiind probabil cauzate de hipergastrinemia prelungită observată în studiile de toxicitate. Tumorile carcinoide gastrice asociate hipergastrinemiei la rozătoare au fost considerate, în general, cu risc scăzut sau cu relevanță scăzută la om.

Avatrombopagul nu a fost mutagen în cadrul unui test *in vitro* de mutație bacteriană inversă (AMES) și nici clastogen în cadrul unui test *in vitro* de aberații cromozomiale limfocitare la om sau în cadrul unui test *in vivo* cu micronuclei de măduvă osoasă de șobolan.

Toxicologie și/sau farmacologie la animale

În cadrul studiilor de toxicitate cu doze repetate, cu durata de 4 săptămâni sau mai mare, au fost observate leziuni gastrice asociate tratamentului la șoarece, șobolan și macac. La aceste specii, avatrombopagul a fost asociat cu modificări histopatologice la nivelul mucoasei fundice a stomacului glandular, caracterizate prin degenerarea epiteliului glandular, cu o scădere a numărului de celule parietale mature. Acest efect nu a fost asociat cu un răspuns inflamator și nici cu dovezi de eroziune sau formare a ulcerului. Severitatea leziunilor gastrice a fost dependentă de doză și de durata administrării de avatrombopag și a manifestat o tendință clară de reversibilitate în timpul perioadei de recuperare. Expunerile (ASC) la doze care nu au indus leziuni gastrice, la toate speciile, au fost de 3 până la 33 ori mai mari decât expunerile la om la doza maximă recomandată la om (DMRO).

Toxicitate asupra funcției de reproducere și dezvoltării

Avatrombopagul nu a afectat fertilitatea sau dezvoltarea embrionară timpurie la masculii de șobolan la expuneri de 22 ori sau la femelele de șobolan la expuneri de 114 ori mai mari decât ASC observată la pacienți la doza recomandată de 60 mg o dată pe zi.

Excreție în lapte

Avatrombopagul a fost prezent în laptele femelelor de șobolan care alăptau după administrarea orală de avatrombopag marcat radioactiv. Parametrii farmacocinetici ai avatrombopagului în lapte au fost similari cu cei din plasmă, cu un raport de expunere la radioactivitatea asociată avatrombopagului (lapte față de plasmă) de 0,94.

Studii la animale tinere

În cadrul unui studiu de toxicologie efectuat la șobolani tineri, cu durata de 10 săptămâni, avatrombopagul a fost administrat în doze care au variat de la 20 mg/kg/zi până la 300 mg/kg/zi. Nu au existat mortalitate sau semne clinice asociate medicamentului testat, la doze de până la 300 mg/kg/zi. La nivelul stomacului au apărut degenerare, hiperplazie regenerativă și atrofie a epiteliului glandular dependente de doză la 100 mg/kg/zi și 300 mg/kg/zi; expunerile la 100 mg/kg/zi la șobolanii masculi au fost de 14 ori mai mari decât ASC la pacienți la doza maximă recomandată de 60 mg o dată pe zi. Avatrombopagul nu a provocat modificări gastrice la șobolanii masculi tineri la expuneri de 7 ori mai mari decât ASC observată la pacienți la doza maximă recomandată de 60 mg o dată pe zi. S-a observat, de asemenea, o incidență crescută a mineralizării focale de fond la nivelul rinichilor exemplarelor de sex feminin la 300 mg/kg/zi (expunerea la femelele de șobolan a fost de 50 ori mai mare decât expunerea la om pe baza ASC la doza zilnică de 60 mg).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului

Lactoză monohidrat
Celuloză microcristalină (E460(i))
Crospovidonă de tip B (E1202)
Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)
Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)
Talc (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fer (E172)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister (film din poliamidă și aluminiu laminat cu policlorură de vinil, cu folie perforată din aluminiu și polietilenă tereftalată) conținând 10 sau 15 comprimate filmate. Fiecare cutie conține un blister cu 10 sau 15 comprimate filmate sau două blistere cu 15 comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 iunie 2019
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 09 februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Doptelet 20 mg comprimate filmate
avatrombopag

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține maleat de avatrombopag, echivalent cu avatrombopag 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză, vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Comprimat filmat

10 comprimate filmate
15 comprimate filmate
30 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Doptelet 20 mg comprimate
avatrombopag

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Doptelet 20 mg comprimate filmate avatrombopag

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Doptelet și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Doptelet
3. Cum să luați Doptelet
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Doptelet
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Doptelet și pentru ce se utilizează

Doptelet conține o substanță activă numită avatrombopag. Aceasta aparține unui grup de medicamente numite agoniști ai receptorilor de trombopoietină.

Doptelet se utilizează la adulții cu boală hepatică cronică pentru tratarea numărului scăzut de trombocite (afecțiune numită trombocitopenie), înainte ca aceștia să efectueze o procedură medicală care presupune un risc de hemoragie.

Doptelet se utilizează pentru a trata adulții cu valori scăzute ale numărului de trombocite din cauza trombocitopeniei primare imune cronice (TPI) atunci când un tratament anterior pentru TPI (cum sunt corticosteroizii sau imunoglobulinele) nu a funcționat suficient de bine.

Doptelet acționează ajutând la creșterea numărului de trombocite din sânge. Trombocitele sunt celule din sânge care ajută sângele să se coaguleze, reducând sau prevenind astfel hemoragia.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Doptelet

Nu luați Doptelet

- dacă sunteți alergic la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6). Înainte să luați Doptelet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă nu sunteți sigur.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Doptelet, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- prezentați un risc de formare a cheagurilor de sânge la nivelul venelor sau arterelor sau există membri ai familiei dumneavoastră care au avut cheaguri de sânge.
- aveți altă afecțiune a sângelui, cunoscută sub denumirea de sindrom mielodisplazic (SMD); administrarea Doptelet poate agrava SMD.

Este posibil să prezentați un **risc mai mare de formare a cheagurilor de sânge** pe măsură ce înaintați în vârstă sau dacă:

- a fost necesar să stați în pat o perioadă lungă
- aveți cancer
- luați comprimate contraceptive sau urmați un tratament de substituție hormonală
- ați suferit recent o intervenție chirurgicală sau ați fost rănit
- sunteți foarte supraponderal
- fumați
- aveți o boală cronică de ficat în stadiu avansat.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte să luați Doptelet.

Analize de sânge pentru numărul de trombocite

Dacă încetați să luați Doptelet, este probabil ca numărul dumneavoastră de trombocite să devină mic, la fel ca înaintea tratamentului, sau chiar mai mic, cu un risc de sângerare. Acest lucru se poate întâmpla în decurs de câteva zile. Numărul de trombocite va fi monitorizat, iar medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră despre măsurile adecvate de precauție.

Analize pentru verificarea măduvei osoase

La persoanele cu probleme la nivelul măduvei osoase, medicamentele ca Doptelet ar putea agrava problemele. Pot apărea semne de modificări la nivelul măduvei osoase, sub forma unor rezultate anormale la analizele de sânge. Medicul dumneavoastră poate efectua, de asemenea, un test pentru a vă verifica direct măduva osoasă în timpul tratamentului cu Doptelet.

Copii și adolescenți

Nu administrați Doptelet unor persoane cu vârsta sub 18 ani. Siguranța și eficacitatea acestui medicament la această grupă de vârstă sunt necunoscute.

Doptelet împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Dacă luați alte medicamente pentru TPI, poate fi necesar să luați o doză mai mică sau să încetați să le luați în timp ce luați Doptelet.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Doptelet nu este recomandat în timpul sarcinii și la femeile care pot avea copii și nu utilizează o metodă contraceptivă.

Dacă alăptați, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua Doptelet. Acest medicament poate trece în laptele matern. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă beneficiul alăptării depășește orice riscuri posibile pentru copilul dumneavoastră în timp ce alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se anticipează ca Doptelet să vă afecteze capacitatea de a conduce vehicule, de a merge pe bicicletă sau de a folosi unelte sau utilaje.

Doptelet conține lactoză

Doptelet conține lactoză (un tip de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Doptelet

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Dacă aveți o boală hepatică cronică și un număr mic de trombocite, trebuie să fiți programat pentru a vi se efectua procedura la 5-8 zile după ultima doză de Doptelet.

Dacă aveți TPI cronică, medicul dumneavoastră vă va spune cât Doptelet să luați și cât de des să îl luați.

Cât de mult trebuie să luați

Dacă aveți o boală hepatică cronică și sunteți programat pentru o procedură invazivă

- Doptelet este disponibil sub formă de comprimate de 20 mg. Doza uzuală recomandată este de 40 mg (2 comprimate) sau 60 mg (3 comprimate) pe zi, timp de 5 zile la rând.
- Doza va depinde de numărul dumneavoastră de trombocite.
- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune câte comprimate trebuie să luați și când trebuie să le luați.

Dacă aveți TPI cronică

- Doza inițială uzuală recomandată este de 20 mg (1 comprimat) pe zi. Dacă luați anumite alte medicamente, poate fi necesară o doză inițială diferită.
- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune câte comprimate să luați și când trebuie să le luați.
- Medicul dumneavoastră vă va monitoriza periodic numărul de trombocite și vă va ajusta doza, după cum este necesar.

Administrarea acestui medicament

- Înghițiți comprimatele întregi și luați-le cu alimente la aceeași oră în fiecare zi în care luați Doptelet.

Dacă aveți o boală hepatică cronică și un număr mic de trombocite

- Începeți să luați Doptelet cu 10-13 zile înainte de procedura medicală planificată.
- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune câte comprimate să luați și când trebuie să le luați.

Dacă aveți TPI cronică

- Medicul dumneavoastră sau farmacistul vă va spune câte comprimate să luați și când trebuie să le luați.

Dacă luați mai mult Doptelet decât trebuie

- Adresați-vă imediat unui medic sau farmacist.

Dacă uitați să luați Doptelet

- Luați doza omisă imediat ce vă amintiți, apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Doptelet

Luați Doptelet atât timp cât vă spune medicul dumneavoastră. Nu încetați să luați Doptelet decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse.

S-au raportat următoarele reacții adverse asociate cu tratamentul cu Doptelet la pacienți adulți cu boală hepatică cronică:

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- senzație de oboseală

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)
- formarea unui cheag de sânge la nivelul venei porte (un vas de sânge care transportă sângele de la intestine la ficat), care poate determina durere sau umflare la nivelul abdomenului superior
- dureri osoase
- dureri musculare
- febră

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice care includ umflare a feței, umflare a limbii și modificări la nivelul pielii, cum sunt erupția trecătoare pe piele și mâncărimea

S-au raportat următoarele reacții adverse asociate cu tratamentul cu Doptelet la pacienți adulți cu TPI cronică:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- senzație de oboseală
- durere de cap

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- durere de spate, durere musculară, durere articulară, durere la nivelul brațelor sau picioarelor
- disconfort sau durere de oase, mușchi, ligamente, tendoane și nervi
- senzație de rău (greață), diaree, vărsături, durere abdominală, aer/gaze digestive
- amețală, disconfort la nivelul capului, migrenă
- scădere a poftei de mâncare
- slăbiciune
- sângerare nazală
- erupție trecătoare pe piele, mâncărimi, acnee, pete roșii pe piele
- senzație de furnicături, ace sau amorțeală, numită adesea „amorțire”
- splină mărită
- dificultăți de respirație
- tensiune arterială crescută
- tendință de învinetire sau sângerare (număr mic de trombocite)

Reacții adverse frecvente care pot apărea la analizele de sânge

- nivel crescut al grăsimilor (colesterol, trigliceride)
- nivel crescut sau scăzut al zahărului din sânge (glicemie)
- nivel crescut al enzimelor ficatului (alanin-aminotransferază)
- nivel crescut al lactat-dehidrogenazei
- nivel crescut al gastrinei

- număr scăzut de globule roșii în sânge (anemie)
- număr crescut sau scăzut de trombocite

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- înroșire, umflare și durere la nivelul unei vene, provocată de un cheag de sânge
- durere, umflare și sensibilitate la nivelul unuia dintre picioare (de obicei la nivelul gambei) cu încălzire a pielii în zona afectată (semne ale unui cheag de sânge la nivelul unei vene profunde)
- cheaguri de sânge la nivelul venelor care transportă sângele dinspre creier
- îngustare a vaselor de sânge (vasoconstricție)
- dificultăți bruște de respirație, în special când sunt însoțite de durere ascuțită la nivelul pieptului și/sau respirație rapidă, care pot fi semne ale unui cheag de sânge la nivelul plămânilor
- blocaj sau îngustare a venei care aduce sângele la ficat
- accident vascular cerebral sau mini-accident vascular cerebral
- atac de cord
- bătaii neregulate ale inimii
- hemoroizi
- dilatație a venelor rectale
- inflamație (umflare) și infecție la nivelul nasului, sinusurilor, gâtului, amigdalelor sau urechii medii (infecție a căilor respiratorii superioare)
- cicatrizare a măduvei osoase
- pierdere de apă sau lichide din corp (deshidratare)
- poftă crescută de mâncare, foame
- schimbări de dispoziție
- gânduri anormale
- modificări ale simțului gustului, mirosului, auzului, vederii
- probleme oculare care includ iritație, disconfort, mâncărimi, umflare, fisurare, sensibilitate la lumină, vedere încețoșată, afectare a vederii, pierdere a vederii
- durere de ureche
- sensibilitate crescută la sunetele de zi cu zi
- tuse cu sânge
- congestie nazală
- durere abdominală, disconfort sau umflare
- constipație
- eructații
- reflux acid
- senzație de arsură sau înțepături la nivelul gurii
- amorțeală la nivelul gurii, umflare a limbii, probleme la nivelul limbii
- amorțeală
- căderea părului
- furuncule
- piele uscată
- pete de culoare mov închis pe piele (scurgeri de sânge din vasele de sânge, învinețire)
- transpirație abundentă
- modificări ale culorii pielii
- erupție pe piele, însoțită de mâncărimi
- iritație pe piele
- anomalii la nivelul unei articulații
- crampe musculare, slăbiciune musculară
- prezența sângelui în urină
- cicluri menstruale abundente
- durere la nivelul mameloanelor
- durere în piept
- durere
- umflare la nivelul picioarelor sau al brațelor

Reacții adverse mai puțin frecvente care pot apărea la analizele de sânge

- bacterii în sânge
- creștere a numărului de globule albe din sânge
- scădere a nivelului fierului în sânge
- valori crescute ale unei enzime din ficat (aspartat-aminotransferază), rezultate anormale la analizele funcției ficatului

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- reacții alergice care includ umflare a feței, umflare a limbii și modificări la nivelul pielii, cum sunt erupția trecătoare pe piele și mâncărimea

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Doptelet

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe fiecare blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Doptelet

- Substanța activă este avatrombopag. Fiecare comprimat filmat conține maleat de avatrombopag, echivalent cu avatrombopag 20 mg.
- Celelalte componente sunt:
Nucleul comprimatului: lactoză monohidrat (vezi pct. 2 „Doptelet conține lactoză”); celuloză microcristalină [E460(i)]; crospovidonă de tip B [E1202]; dioxid de siliciu coloidal anhidru [E551]; stearat de magneziu [E470b].
Filmul comprimatului: alcool polivinilic [E1203]; talc [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; dioxid de titan [E171]; oxid galben de fer [E172].

Cum arată Doptelet și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate (comprimate) Doptelet 20 mg sunt comprimate rotunde, rotunjite în partea superioară și inferioară, de culoare galben pal, marcate cu „AVA” pe una dintre fețe și cu „20” pe cealaltă față.

Comprimatele sunt disponibile în cutii conținând unul sau două blistere din aluminiu. Fiecare blister conține 10 sau 15 comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Suedia

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.