

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Doptelet 20 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITTATIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha avatrombopag maleate ekwivalenti għal 20 mg ta' avatrombopag.

Eċċipjent b'effett maġhruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 120.8 mg ta' lactose monohydrate.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola miksija b'rita safra ċar, tonda u bbuzzata fuq iż-żewġ naħat ta' 7.6 mm imnaqqa b'“AVA” fuq naħa waħda u “20” fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Doptelet huwa indikat għat-trattament ta' tromboċitopenija severa f'pazjenti adulti b'mard kroniku tal-fwied li huma skedati li ssirilhom proċedura invażiva.

Doptelet huwa indikat għat trattament ta' tromboċitopenija immuni (ITP - *immune thrombocytopenia*) kronika primarja f'pazjenti adulti li ma rrispondewx għal trattamenti oħra (eż. kortikosteroidi, immunoglobulini).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

#### Pożoloġija

It-trattament għandu jinbada minn u jibqa' taħt is-supervizjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku. Doptelet għandu jittiehed fl-istess hin tal-ġurnata (eż. filgħodu jew filgħaxija) mal-ikel, inkluż meta tiegħu d-doża inqas ta' spiss minn darba kuljum.

#### Mard Kroniku tal-Fwied

Għandu jinkiseb għadd tal-plejtlits qabel l-għoti tat-terapija b'Doptelet u dakinhar ta' proċedura sabiex jiġi żgurat li hemm żieda adegwata fl-għadd tal-plejtlits, u li m'hemm l-ebda żieda għolja mhux mistennija fl-għadd tal-plejtlits fil-popolazzjonijiet ta' pazjenti speċifikati f'sezzjonijiet 4.4 u 4.5.

Id-doża rakkomandata ta' kuljum ta' avatrombopag hija bbażata fuq l-għadd tal-plejtlits tal-pazjent (ara Tabella 1). Id-dożaġġ għandu jinbada bejn 10 u 13-il jum qabel il-proċedura ppjanata. Il-pazjent għandha ssirlu l-proċedura bejn 5 u 8 ijiem wara l-aħħar doża ta' avatrombopag.

**Tabella 1: Doża rakkomandata ta' kuljum għal avatrombopag**

Għadd tal-plejtlits ( $\times 10^9/L$ )	Doża ta' darba kuljum	Kemm idum id-dożagġ
< 40	60 mg (Tliet pilloli ta' 20 mg)	5 ijiem
$\geq 40$ sa < 50	40 mg (Żewġ pilloli ta' 20 mg)	5 ijiem

Tul tat-trattament

Minhabba informazzjoni limitata, avatrombopag m'għandux jittiehed għal aktar minn 5 ijiem.

*Meta wiehed jinsa jieħu doża*

Jekk tinsa tieħu doża, din għandha tittiehed hekk kif tiftakar. M'għandekx tieħu żewġ doži fl-istess ħin biex tpatti għal doża li nsejt tieħu. Id-doża li jmiss għandha tittiehed fil-ħin tas-soltu l-gurnata ta' wara.

Tromboċitopenija immuni kronika

Uża l-aktar doża baxxa ta' Doptelet meħtieġa biex jinkiseb u jinżamm għadd tal-plejtlits ta'  $\geq 50 \times 10^9/L$  kif meħtieġ biex jitnaqqas ir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Tużax avatrombopag biex tinnormalizza l-għadd tal-plejtlits. Fi studji kliniċi, l-għadd tal-plejtlits ġeneralment żdied fi żmien ġimgha wara li nbeda avatrombopag u naqas fi żmien ġimgha sa ġimagħtejn wara li twaqqaf.

*Kors tad-doża tal-bidu*

Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' Doptelet hija 20 mg (pillola waħda) darba kuljum mal-ikel.

*Monitoraġġ u aġġustament tad-doża*

Wara li tinbeda t-terapija, evalwa l-għadd tal-plejtlits tal-anqas darba fil-ġimgha sakemm jinkiseb għadd tal-plejtlits stabbli ta'  $\geq 50 \times 10^9/L$  u  $\leq 150 \times 10^9/L$ . Għandu jitwettaq monitoraġġ tal-għadd tal-plejtlits darbtejn fil-ġimgha matul l-ewwel ġimghat ta' terapija f'pazjenti li jkunu qed jirċievu avatrombopag biss darba jew darbtejn fil-ġimgha. Monitoraġġ darbtejn fil-ġimgha għandu jitwettaq ukoll wara aġġustamenti fid-doża waqt it-trattament.

Minhabba r-riskju potenzjali ta' għadd tal-plejtlits ta' aktar minn  $400 \times 10^9/L$  fl-ewwel ġimghat ta' trattament il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' tromboċitozi. Wara li jkun inkiseb għadd stabbli ta' plejtlits, ikseb għadd tal-plejtlits mill-inqas darba kull xahar. Wara t-twaqqif ta' avatrombopag, l-għadd tal-plejtlits għandu jinkiseb kull ġimgha għal mill-inqas 4 ġimghat.

L-aġġustamenti fid-doża (ara Tabella 2 u Tabella 3) huma bbażati fuq ir-rispons tal-għadd tal-plejtlits. Taqbiżx doża ta' kuljum ta' 40 mg (2 pilloli).

**Tabella 2: Aġġustamenti fid-doża ta' avatrombopag għal pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika primarja**

Għadd tal-plejtlits ( $\times 10^9/L$ )	Aġġustament fid-doża jew azzjoni
< 50 wara mill-inqas ġimagħtejn ta' trattament b'avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Żid <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3.</li> <li>• Stenna ġimagħtejn biex tevalwa l-effetti ta' dan il-kors u kwalunkwe aġġustamenti sussegwenti fid-doża.</li> </ul>
> 150 u $\leq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Naqqas <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3.</li> <li>• Stenna ġimagħtejn biex tevalwa l-effetti ta' dan il-kors u kwalunkwe aġġustamenti sussegwenti fid-doża.</li> </ul>
> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf avatrombopag.</li> <li>• Żid il-monitoraġġ tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa.</li> <li>• Meta l-għadd tal-plejtlits ikun inqas minn <math>100 \times 10^9/L</math>, naqqas <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3 u erga' ibda t-terapija.</li> </ul>
< 50 wara 4 ġimgħat ta' avatrombopag 40 mg darba kuljum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf avatrombopag.</li> </ul>
> 250 wara ġimagħtejn ta' avatrombopag 20 mg kull ġimgħa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Waqqaf avatrombopag.</li> </ul>

**Tabella 3: Livelli tad-doża ta' avatrombopag għat-titrazzjoni f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika primarja**

Doża <sup>‡</sup>	Livell tad-Doża
40 mg darba kuljum	6
40 mg tliet darbiet fil-ġimgħa U 20 mg fl-erbat ijiem li fadal ta' kull ġimgħa	5
<b>20 mg darba kuljum*</b>	<b>4</b>
20 mg tliet darbiet fil-ġimgħa	3
20 mg darbtejn fil-ġimgħa JEW 40 mg darba fil-ġimgħa	2
20 mg darba fil-ġimgħa	1

\* Kors tad-doża tal-bidu għall-pazjenti kollha *ħlief* dawk li jkunu qed jiehdu *indutturi doppji moderati* jew *qawwija* jew *inibituri doppji moderati* jew *qawwija* ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 wahdu.

<sup>‡</sup> Pazjenti li jkunu qed jiehdu avatrombopag inqas frekwenti minn darba kuljum għandhom jiehdu l-medikazzjoni b'mod konsistenti minn ġimgħa għal ġimgħa.

Livell tad-Doża 3: Tlett ijiem mhux konsekuttivi fil-ġimgħa, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa u l-Ġimgħa

Livell tad-Doża 2: Jumejn mhux konsekuttivi fil-ġimgħa, eż. it-Tnejn u l-Ġimgħa

Livell tad-Doża 1: L-istess jum kull ġimgħa, eż. it-Tnejn

F'każ ta' doża maqbuża, il-pazjenti għandhom jiehdu d-doża maqbuża ta' avatrombopag malli jiftakru. Il-pazjenti m'għandhomx jiehdu żewġ dozi fl-istess ħin biex ipattu għal doża maqbuża, u għandhom jiehdu d-doża li jmiss skont il-kors attwali.

Avatrombopag jista' jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għal ITP. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat meta avatrombopag jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' ITP primarja sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits barra mill-medda rakkomandata, u biex jiġi determinat jekk id-doża ta' xi wahda mill-mediċini għandhiex titnaqqas.

#### *Twaqqif*

Waqqaf avatrombopag jekk l-għadd tal-plejtlits ma jizdiedx għal  $\geq 50 \times 10^9/L$  wara 4 ġimgħat ta' dożaġġ bid-doża massima ta' 40 mg darba kuljum. Waqqaf Doptelet jekk l-għadd tal-plejtlits ikun aktar minn  $250 \times 10^9/L$  wara ġimagħtejn ta' dożaġġ ta' 20 mg darba fil-ġimgħa.

*Id-dożaġġ rakkomandat flimkien ma' indutturi doppji moderati jew qawwija jew inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 waħdu, f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika*  
 Id-doži tal-bidu rakkomandati ta' avatrombopag f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika li jkunu qed jirċievu medikazzjonijiet fl-istess hin huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4.

**Tabella 4: Id-doża tal-bidu rakkomandata ta' avatrombopag għal pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika primarja abbażi ta' medikazzjonijiet li jittiehdu fl-istess hin**

<b>Mediċini li jittiehdu fl-istess hin</b>	<b>Doża tal-bidu rakkomandata</b>
Inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 waħdu (eż., fluconazole)	20 mg (pillola waħda) tliet darbiet fil-gimgha
Indutturi doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 waħdu (eż., rifampicin, enzalutamide)	40 mg (2 pilloli) darba kuljum

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Avatrombopag ma jiġix eliminat mill-kliewi, u għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif jew moderat. Avatrombopag ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-fwied*

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh klassi A) sa moderat (Child-Pugh klassi B).

Minhabba l-informazzjoni limitata li hemm disponibbli, is-sigurtà u l-effikaċja ta' avatrombopag f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh klassi C, punteġġ MELD > 24) ma ġewx stabbiliti (ara sezzjoni 4.4). L-ebda aġġustament fid-doża mhu mistenni għal dawn il-pazjenti. It-terapija b'avatrombopag għandha tinbeda biss f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskji mistennija (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Kondizzjonijiet mediċi koeżistenti*

Minhabba informazzjoni limitata jew l-ebda informazzjoni disponibbli, is-sigurtà u l-effikaċja ta' avatrombopag f'pazjenti adulti b'ITP kronika u l-virus tal-immunodeficijenza umana [HIV - *human immunodeficiency virus*], il-virus tal-epatite C [HCV - *hepatitis C virus*] jew individwi b'lupus erythematosus sistemiku, epatite akuta, epatite kronika attiva, ċirrozi, marda limfoproliferattiva, disturbi majeloproliferattivi, lewkimja, majelodisplasija (MDS - *myelodysplasia*), marda malinna fl-istess hin, u marda kardjovaskulari sinifikanti (eż. insuffiċjenza kongestiva tal-qalb ta' Grad III/IV, fibrillazzjoni tal-atriju, status ta' wara bypass tal-arterja koronarja jew tqegħid ta' stent) ma ġewx stabbiliti.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' avatrombopag fit-tfal li jkollhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

##### *Polimorfiżmi li jikkawżaw telf tal-funzjoni ta' CYP2C9*

L-esponiment għal Avatrombopag jista' jiżjed f'pazjenti b'polimorfiżmi li jikkawżaw telf tal-funzjoni ta' CYP2C9\*2 u CYP2C9\*3. Individwi f'saħħithom (n = 2) li kienu omozigoti għal dawn il-mutazzjonijiet (metabolizzaturi baxxi) kellhom esponiment madwar darbejn oghla meta mqabbla ma' individwi b'CYP2C9 tat-tip selvaġġ.

## Metodu ta' kif għandu jinghata

Doptelet huwa għal użu orali, u l-pilloli għandhom jittiehdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għal avatrombopag jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

### **4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu**

#### Avvenimenti trombotiċi/tromboemboliċi

Pazjenti b'mard kroniku tal-fwied huma magħrufa li għandhom riskju miżjud ta' avvenimenti tromboemboliċi. Trombozi tal-vina portali giet irrappurtata bi frekwenza akbar f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied li kellhom għadd tal-plejtlits  $> 200 \times 10^9/L$  li rċievew agonist tar-riċettur ta' trombopoietin (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika, avvenimenti tromboemboliċi (fl-arterji jew fil-vini) seħħew f'7% (9/128) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu avatrombopag (ara sezzjoni 4.8).

Doptelet ma ġiex studjat f'pazjenti b'passat ta' avvenimenti tromboemboliċi. Wieħed għandu jikkunsidra r-riskju trombotiku miżjud potenzjali meta tagħti Doptelet lil pazjenti b'fattori ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu, inkluż iżda mhux limitati għal kundizzjonijiet protrombotiċi ġenetiċi (Fattur V Leiden, Protrombin 20210A, Defiċjenza ta' antitrombin jew defiċjenza tal-Proteina C jew S), età avvanzata, pazjenti b'perjodi fit-tul ta' immobilizzazzjoni, tumuri malinni, terapija ta' kontraċettivi u ta' sostituzzjoni tal-ormoni, kirurgija/trawma, obeziżà u tipjip. Doptelet m'għandux jinghata lil pazjenti b'mard kroniku tal-fwied jew bi tromboċitopenija immuni kronika bhala tentattiv biex jiġi normalizzat l-għadd tal-plejtlits.

#### Titwil ta' QTc b'medikazzjonijiet li jittiehdu fl-istess hin

B'esponimenti simili għal dawk miksuba bid-doża ta' 40 mg u 60 mg, Doptelet ma tawwalx l-intervall tal-QT għal xi livell klinikament rilevanti. Effetti medji ta' titwil tal-QTc ta'  $> 20$  ms mhumiex antiċipati bl-ogħla kors ta' dożaġġ terapewtiku rakkomandat abbażi ta' analiżi ta' *data* mill-provi kliniċi miġbura f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied. Madankollu, trid tiġi eżerċitata kawtela meta Doptelet jinghata flimkien ma' inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP3A4/5 u CYP2C9, jew ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C9, għax dawn il-medikazzjonijiet jistgħu jżidu l-esponimenti għal avatrombopag. Għandu jkun hemm attenzjoni f'pazjenti b'polimorfizmi li jikkawżaw telf tal-funzjoni ta' CYP2C9, peress li dawn jistgħu jżidu l-esponiment għal avatrombopag.

#### L-okkorrenza mill-ġdid ta' tromboċitopenija u hrug ta' demm wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika

It-tromboċitopenija x'aktarx li terġa' sseħħ f'pazjenti b'ITP mat-twaqqif tat-trattament b'avatrombopag. Wara t-twaqqif ta' avatrombopag, l-għadd tal-plejtlits imur lura għal-livelli tal-linja bażi fi żmien ġimagħtejn fil-maġġoranza tal-pazjenti, u dan iżżid ir-riskju ta' hrug ta' demm u f'xi każijiet jista' jwassal għal hrug ta' demm. Hemm riskju miżjud ta' hrug ta' demm jekk it-trattament b'avatrombopag jitwaqqaf fil-preżenza ta' sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm jew sustanzi kontra l-plejtlits. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u għandhom jiġu mmanigġjati medikament sabiex jiġi evitat il-hrug ta' demm mat-twaqqif tat-trattament b'avatrombopag. Huwa rakkomandat li, jekk it-trattament b'avatrombopag jitwaqqaf, it-trattament għal ITP jerġa' jinbeda skont il-linji gwida tat-trattament attwali. Immanigġjar mediku addizzjonali jista' jinkludi t-twaqqif ta' terapija b'sustanzi kontra l-koagulazzjoni tad-demm u/jew kontra l-plejtlits, treggigh lura ta' antikoagulazzjoni, jew appoġġ tal-plejtlits.

### Żieda fir-reticulin tal-mudullun

Huwa maħsub li żieda fir-reticulin tal-mudullun hija riżultat ta' stimolazzjoni tar-riċettur ta' TPO (*thrombopoietin*), li twassal għal żieda fin-numru ta' megakarjoċiti fil-mudullun, li sussegwentament tista' twassal għar-reħa ta' ċitokini. Żieda fir-reticulin tista' tkun issuġġerita minn bidliet morfologiċi fiċ-ċelluli tad-demmm periferali u tista' tiġi osservata permezz ta' bijopsija tal-mudullun. Għalhekk, huma rakkomandati eżaminazzjonijiet għal anormalitajiet morfologiċi fiċ-ċelluli bl-użu ta' kampjun żgħir ta' demmm periferali u għadd tad-demmm totali (CBC - *complete blood count*) qabel u matul it-trattament b'avatrombopag.

Jekk ikunu osservati telf ta' effikaċja u kampjun tad-demmm periferali anormali fil-pazjenti, l-għoti ta' avatrombopag għandu jitwaqqaf, għandha ssir eżaminazzjoni fizika, u għandha tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun b'kulurazzjoni (*staining*) adegwata għal reticulin. Jekk disponibbli, għandu jsir paragon ma' bijopsija tal-mudullun preċedenti. Jekk l-effikaċja tinżamm u jiġi osservat kampjun tad-demmm periferali anormali fil-pazjenti, it-tabib għandu jsegwi għidizzju kliniku xieraq, inkluż li tiġi kkunsidrata bijopsija tal-mudullun, u r-riskju u l-benefiċċju ta' avatrombopag u ta' għażliet ta' trattament alternattiv għal ITP għandhom jiġu evalwati mill-ġdid.

### Progressjoni ta' sindrome majelodisplastiku (MDS - *myelodysplastic syndrome*) eżistenti

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Doptelet ma ġewx stabbiliti għat-trattament ta' tromboċitopenija kkawżata minn MDS. Doptelet m'għandux jintuża barra minn studji kliniċi għat-trattament ta' tromboċitopenija kkawżata minn MDS.

Hemm tħassib teoretiku li agonisti tar-riċettur ta' thrombopoietin (TPO-R - *thrombopoietin receptor*) jistgħu jstimulaw il-progressjoni ta' tumuri malinni ematologiċi bħal MDS. L-agonisti ta' TPO-R huma fatturi tat-tkabbir li jwasslu għal twessigħ taċ-ċellula proġenitur trombopoetika, differenzjazzjoni u produzzjoni tal-plejtlits. TPO-R huwa espress b'mod predominanti fuq il-wiċċ ta' ċelluli ta' nisel majeloidje. Għall-agonisti ta' TPO-R hemm tħassib li jistgħu jstimulaw il-progressjoni ta' tumuri malinni emapojetiki eżistenti bħal MDS.

Id-dijanjsi ta' ITP f'pazjenti adulti u anzjani kellha tiġi kkonfermata bl-esklużjoni ta' entitajiet kliniċi oħrajn li jipprezentaw bi tromboċitopenija, b'mod partikolari d-dijanjsi ta' MDS għandha tiġi eskluża. Għandu jiġi kkunsidrat li ssir aspirazzjoni u bijopsija tal-mudullun matul il-marda u t-trattament, b'mod partikolari f'pazjenti b'età ta' aktar minn 60 sena, għal dawk b'sintomi sistemiki jew sinjali anormali bħal żieda fiċ-ċelluli blast periferali.

### Indeboliment tal-fwied sever

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' avatrombopag f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh klassi C, punteġġ MELD > 24). Avatrombopag għandu jintuża biss f'tali pazjenti jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskji mistennija (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied għandhom jingħataw appoġġ skont il-prattika klinika permezz ta' monitoraġġ mill-qrib għal sinjali bikrija ta' aggravar jew bidu ġdid ta' enċefalopatija tal-fwied, axxite, u tendenza trombotika jew ta' hrug ta' demmm, permezz ta' monitoraġġ ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet użati għall-valutazzjoni tal-istat tat-tagħqid tad-demmm u permezz ta' immaġni ta' vaskulatura portali skont il-bżonn.

Pazjenti b'mard tal-fwied ta' Child-Pugh klassi C li jieħdu avatrombopag qabel proċedura medika invażiva, għandhom jiġu evalwati dakinhar tal-proċedura għal żieda għolja mhux mistennija fl-għadd tal-plejtlits.

### L-użu f'pazjenti b'marda tal-fwied kronika li jkunu għaddejjin minn proċeduri mediċi invażivi

L-objettiv tat-trattament b'Doptelet huwa li jżid l-għadd tal-plejtlits. Filwaqt li l-profil ta' benefiċċju u riskju għal proċeduri li ma kinux speċifikament inklużi fl-istudji kliniċi x'aktarx li huwa komparabbli,

l-effikaċċja u s-sigurtà ta' avatrombopag ma' ġewx stabbiliti f'operazzjonijiet kirurġiċi ma' ġguri b'hal laparotomija, torakotomija, operazzjoni tal-qalb miftuħa, kranjotomija jew tneħħija ta' organi.

#### Trattament mill-ġdid f'pazjenti b'marda tal-fwied kronika li jkunu għaddejjin minn proċeduri mediċi invażivi

Hemm informazzjoni limitata dwar l-użu ta' avatrombopag f'pazjenti li fil-passat kienu esposti għal avatrombopag.

#### L-ġhoti flimkien ma' preparazzjonijiet ta' interferon

Il-preparazzjonijiet ta' interferon huma ma' ġhrufa li jnaqqsu l-ġhadd tal-plejtlits, għalhekk, dan għandu jġi kkunsidrat meta tagħti avatrombopag flimkien ma' preparazzjonijiet ta' interferon.

#### Lactose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

#### Inibituri ta' P-gp

L-użu fl-istess hin ta' avatrombopag ma' inibituri tal-P-gp irriżulta f'bidliet għall-esponiment li ma kinux klinikament sinifikanti. L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

#### Inibituri ta' CYP3A4/5 u CYP2C9

L-użu fl-istess hin ta' avatrombopag ma' inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP3A4/5 u CYP2C9 (eż., fluconazole) iżid l-esponiment għal avatrombopag. L-użu ta' avatrombopag flimkien ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C9 huwa mistenni li jżid l-esponiment għal avatrombopag.

#### Mard kroniku tal-fwied

Iż-żieda fl-esponiment għal avatrombopag mhix mistennija li jkollha effett klinikament importanti fuq l-ġhadd tal-plejtlits minħabba t-tul tat-trattament ta' 5 ijiem, u l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Madanakollu, dawn il-pazjenti għandhom jġu evalwati dakinhar tal-proċedura għal zieda għolja mhux mistennija fl-ġhadd tal-plejtlits (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

#### Tromboċitopenija immuni kronika

Naqqas id-dożaġġ tal-bidu ta' avatrombopag meta jintuza flimkien ma' inibitur doppju moderat jew qawwi ta' CYP2C9 u CYP3A4/5 (ara Tabella 4 u sezzjoni 4.2). Tnaqqis tad-doża tal-bidu għandu jġi kkunsidrat ukoll għal pazjenti li jirċievu inibitur moderat jew qawwi ta' CYP2C9.

F'pazjenti li jkunu qed jibdeu inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C9, waqt li jkunu qed jirċievu avatrombopag, immonitorja l-ġhadd tal-plejtlits u aġġusta d-doża ta' avatrombopag kif meħtieġ (ara Tabella 2, Tabella 3 u sezzjoni 4.2).

#### Indutturi ta' CYP3A4/5 u CYP2C9

L-użu fl-istess hin ta' indutturi doppji moderati jew qawwija ta' CYP3A4/5 u CYP2C9 (eż., rifampicin, enzalutamide) inaqqas l-esponiment għal avatrombopag, u jista' jirriżulta f'effett imnaqqas fuq l-ġhadd tal-plejtlits. L-użu ta' avatrombopag flimkien ma' indutturi moderati jew qawwija ta' CYP2C9 huwa mistenni li jnaqqas l-esponiment għal avatrombopag.



### Mard kroniku tal-fwied

It-tnaqqis fl-esponiment għal avatrombopag mhux mistenni li jkollu effett klinikament importanti fuq l-għadd tal-plejtlits minhabba t-tul ta' żmien tat-trattament ta' 5 ijiem. Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

### Tromboċitopenija immuni kronika

Żid id-dożaġġ tal-bidu rakkomandat ta' Doptelet meta jintuża flimkien ma' induttur doppju moderat jew qawwi ta' CYP2C9 u CYP3A4/5 (ara Tabella 4 u sezzjoni 4.2). Żieda fid-doża tal-bidu għandha tiġi kkunsidrata wkoll għal pazjenti li jirċievu induttur moderat jew qawwi ta' CYP2C9.

F'pazjenti li jkunu qed jibdew indutturi doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew indutturi moderati jew qawwija ta' CYP2C9, waqt li jkunu qed jirċievu avatrombopag, immonitorja l-għadd tal-plejtlits u aġġusta d-doża kif meħtieġ (ara Tabella 2, Tabella 3 u sezzjoni 4.2).

### Prodotti mediċinali għat-trattament ta' ITP

Prodotti mediċinali użati fit-trattament ta' ITP flimkien ma' avatrombopag fi provi kliniċi kienu jinkludu kortikosteroidi, danazol, dapsone, u immunoglobulina fil-vini (IVIg - *intravenous immunoglobulin*). L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat meta avatrombopag jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għat-trattament ta' ITP sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits barra mill-medda rakkomandata.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' avatrombopag f'nisa tqal. Studji f'animali mhux biżżejjed biex juru xi effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). L-użu ta' Doptelet mhux irrikmandat waqt it-tqala u fin-nisa li jistgħu johorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

### Treddiġh

M'hemmx dejta dwar il-preżenza ta' avatrombopag fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija li qed tiġi mreddgħa, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Mhux magħruf jekk avatrombopag jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Avatrombopag kien preżenti fil-ħalib ta' firien li qed iredgħu, ara sezzjoni 5.3. Ir-riskju għat-trabi li qed jiġu mreddgħa mhux eskluż. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddiġh jew twaqqafx it-trattament b'Doptelet, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

### Fertilità

L-effett ta' avatrombopag fuq il-fertilità tal-bniedem ma giex stabbilit, u riskju ma jistax jiġi eskluż. Fi studji f'animali, avatrombopag ma kellux effett fuq il-fertilità tal-irġiel u n-nisa jew fuq il-ġenesi bikrija tal-embrijuni fil-firien (ara sezzjoni 5.3).

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Doptelet m'għandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

#### Mard Kroniku tal-Fwied

Is-sigurtà ta' avatrombopag giet evalwata f'żewġ provi fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, u kkontrollati bi placebo, ADAPT-1 u ADAPT-2, li fihom 430 pazjenti b'mard kroniku tal-fwied u tromboċitopenija rċivew jew avatrombopag (n = 274) jew placebo (n = 156), u kellhom valutazzjoni tas-sigurtà wara d-doża waħda.

#### Tromboċitopenija Immuni Kronika

Is-sigurtà ta' avatrombopag giet evalwata fi tliet provi kkontrollati u prova mhux ikkontrollata waħda li fiha kienu rreġistrati 161 pazjent bi tromboċitopenija immuni kronika. Id-*data* dwar is-sigurtà miġbura minn dawn l-erba' provi tinkludi 128 pazjent li kienu esposti għal avatrombopag għal tul ta' żmien medjan ta' 29 ġimgħa.

#### Lista tabulata tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklassifikati bit-Terminu Preferut u bis-Sistema tal-Klassifika tal-Organi, u bil-frekwenza. Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

#### **Popolazzjoni tal-istudju b'mard kroniku tal-fwied**

Sistema tal-klassifika tal-organi (Terminoloġija ta' MedDRA*)	Komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija	
Disturbi fis-sistema immuni			Sensittività eċċessiva
Disturbi vaskulari		Trombozi fil-vina portali	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Ugigħ fl-għadam Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni	

\* Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regulatorji (MedDRA) verżjoni 19.1.

#### **Popolazzjoni tal-istudju bi tromboċitopenija immuni primarja kronika**

Klassi tas-sistemi u tal-organi Terminoloġija ta' MedDRA*	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Furunklu, Tromboflebite settika, Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-passaġġ respiratorju
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	Mhux komuni	Majelofibrozi
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenija, Anemija, Splenomegalija
	Mhux komuni	Lewkoċitozi
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħrufa	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperlipidimja, Nuqqas ta' aptit
	Mhux komuni	Deidratazzjoni, Ipertrigliceridemija, Żieda fl-aptit, Nuqqas ta' hadid
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Tibdil fil-burdata

<b>Klassi tas-sistemi u tal-organi Terminoloġija ta' MedDRA*</b>	<b>Frekwenza</b>	<b>Reazzjoni avversa</b>
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Ugħigh ta' ras
	Komuni	Sturdament, Skonfort fir-ras, Emigranja, Parasteżija
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari, Disturb konoxxittiv, Disgewardja, Ipoestesija, Disturbi sensorjali, Attakk ta' iskemija temporanju
Disturbi fl-għajnejn	Mhux komuni	Sensazzjoni anormali fl-għajnejn, Irritazzjoni fl-għajnejn, Ħakk fl-għajnejn, Nefha fl-għajnejn, Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh, Skonfort fl-għajnejn, Fotofobija, Okkluzjoni fl-arterja tar-retina, Vista mċajpra, Indeboliment tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Ugħigh fil-widnejn, Żieda fis-sensittività għall-ħsejjes
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Infart mijokardijaku
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja
	Mhux komuni	Trombozi fil-vini tal-fond, Trombozi fil-vini ġugulari, Vażokostrizzjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Epistassi, Qtuġh ta' nifs
	Mhux komuni	Emoptisi, Kongestjoni fl-immieher, Emboliżmu pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dardir, Dijarea, Rimettar, Ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, Gass
	Mhux komuni	Skonfort fl-addome, Nefha addominali, Ugħigh fin-naħa ta' isfel tal-addome, Variċi fl-anus u r-rektum, Stitikezza, Tifwiq, Marda ta' rifluss gastroesofagali, Ħruq u wġigh fl-ilsien u l-ħalq, Murliti, Paresteżija fil-ħalq, Ilsien minfuħ, Disturb fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Mhux komuni	Trombozi fil-vina portali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	Raxx, Akne, Tikek ċkejna vjola, ħomor jew kannella fuq il-ġilda, Ħakk
	Mhux komuni	Alopeċja, Ġilda xotta, Ekimozi, Iperidrozi, Disturb fil-pigmentazzjoni, Raxx bil-ħakk, Emorraġija fil-ġilda, Irritazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Artralġja, Ugħigh fid-dahar, Ugħigh fl-estremitajiet, Majalġja, Ugħigh muskoluskeletriku
	Mhux komuni	Artropatija, Skonfort fir-riglejn jew fid-dirġajn, Spażmi fil-muskoli, Dghufija fil-muskoli, Ugħigh muskoluskeletriku fis-sider
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Mhux komuni	Ematurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Mestrwazzjoni esagerata, Ugħigh fil-beżżula
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja
	Komuni	Astenja
	Mhux komuni	Skonfort fis-sider, Ġuħ, Ugħigh, Nefha periferali

Klassi tas-sistemi u tal-organi Terminoloġija ta' MedDRA*	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda ta' glucose fid-demm, Żieda fl-ghadd tal-plejtlits, Tnaqqis fil-glucose fid-demm, Żieda fit-trigliceridi fid-demm, Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, Tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits, Żieda fl-alanine aminotransferase, Żieda fil-gastrin fid-demm
	Mhux komuni	Żieda fl-aspartate aminotransferase, Żieda fil-pressjoni tad-demm, Rata ta' taħbit tal-qalb irregolari, Żieda fl-enzimi tal-fwied

\* Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regulatorji (MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) verżjoni 19.1.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### Avvenimenti Tromboemboliċi

Fil-provi kliniċi ADAPT-1 u ADAPT-2, f'pazjenti bi tromboċitopenija u mard kroniku tal-fwied, kien hemm avveniment li rriżulta mit-trattament wiehed ta' trombozi tal-vina portals f'pazjent (n = 1/430) li ġie rrapportat 14-il jum wara li ntemm it-trattament b'Doptelet. Din ir-reazzjoni avversa kienet ivvalutata bħala mhux serja.

Fl-erba' provi kliniċi miġbura f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika, avvenimenti tromboemboliċi kienu osservati f'7% (9/128) tal-pazjenti. L-uniku avveniment tromboemboliku li seħħ f'aktar minn pazjent individwali wiehed kien aċcident ċerebrovaskulari, li seħħ f'1.6% (2/128).

#### Tromboċitopenija wara t-twaqqif tat-trattament f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika

Fl-4 provi kliniċi miġbura f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika, kien osservat tnaqqis temporanju fl-ghadd tal-plejtlits għal livelli inqas mil-linja bażi wara t-twaqqif tat-trattament fi 8.6% (11/128) tal-pazjenti ttrattati b'avatrombopag.

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu ħakk, raxx, nefha fil-wieċ, u ilsien minfuħ.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'avatrombopag. Jekk ikun hemm doża eċċessiva jew tkun issuspettata, id-dożaġġ ta' Doptelet għandu jitwaqqaf u l-ghadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni peress li avatrombopag iżid l-ghadd tal-plejtlits b'mod dipendenti fuq id-doża.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antiemorraġiċi, emostatiċi sistemiċi oħra, Kodiċi ATC: B02BX08

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Avatrombopag huwa agonist tar-riċettur oralment attiv tat-trombopoietin (TPO) b'molekula żgħira li jstimula l-proliferazzjoni u d-differenzjazzjoni ta' megakarjoċiti minn ċelluli proġenituri tal-mudullun li jirriżulta f'żieda fil-produzzjoni tal-plejtlits. Avatrombopag ma jikkompetix ma' TPO għat-twaħħil mar-riċettur ta' TPO u għandu effett adittiv ma' TPO fuq il-produzzjoni tal-plejtlits.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

##### Studji dwar mard kroniku tal-fwied

L-effikaċja u s-sigurtà ta' avatrombopag għat-trattament ta' pazjenti adulti b'mard kroniku tal-fwied u għadd tal-plejtlits  $< 50 \times 10^9/L$  li kienu skedati li ssirilhom proċedura ġew studjati f'2 studji mfassla b'mod identiku, b'aktar minn ċentru wiehed, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind u kkontrollati bi placebo ta' Fażi 3 (ADAPT-1 u ADAPT-2). F'kull studju, il-pazjenti ġew assenjati għall-koort tal-għadd baxx tal-plejtlits fil-linja bażi ( $< 40 \times 10^9/L$ ) jew fil-koort tal-għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi ( $\geq 40$  sa  $< 50 \times 10^9/L$ ) abbażi tal-għadd tal-plejtlits tagħhom fil-linja bażi. Il-pazjenti mbagħad ntgħażlu b'mod każwali bi proporzjon 2:1 għal jew avatrombopag jew placebo.

Il-pazjenti fil-koort tal-għadd baxx tal-plejtlits fil-linja bażi rċievew 60 mg avatrombopag jew placebo li jaqbel darba kuljum għal 5 ijiem, u l-pazjenti fil-koort tal-għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi rċievew 40 mg avatrombopag jew placebo li jaqbel darba kuljum għal 5 ijiem. Il-pazjenti eliġibbli kienu skedati li ssirilhom proċedura (proċeduri b'riskju baxx ta' hrug ta' demm, bħal endoskopija u kolonoskopija (60.8%); riskju moderat ta' hrug ta' demm, bħal bijopsija tal-fwied u kimoembolizzazzjoni għal HCC (17.2%); jew riskju għoli ta' hrug ta' demm, bħal proċeduri tas-sniien u ablazzjoni tal-frekwenza tar-radju (22.1%)) bejn 5 u 8 ijiem wara l-aħħar doża tat-trattament. Il-popolazzjonijiet tal-pazjenti kienu simili bejn il-koorti tal-għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi, u kkonsistew f'66% rġiel u 35% nisa; l-età medjana kienet 58 sena u 61% kienu Bojod, 34% Asjatiċi, u 3% Suwed. Total ta' 24.8% tal-pazjenti kellhom età ta'  $\geq 65$  sena, 4.6% kellhom età ta'  $\geq 75$  sena, u 1 biss (0.2%) kellu età ta'  $\geq 85$  sena. Il-puntegġi MELD tal-pazjenti varjaw minn  $< 10$  (37.5%), 10 sa 14 (46.3%) u minn  $> 14$  sa  $< 24$  (16.2%), u inkludew pazjenti b'CTP Klassi A (56.4%), Klassi B (38.1%), u Klassi C (5.6%).

F'ADAPT-1, total ta' 231 pazjent intgħażlu b'mod każwali; 149 pazjent għall-grupp ta' avatrombopag u 82 pazjent għall-grupp tal-placebo. Fil-koort tal-għadd baxx tal-plejtlits fil-linja bażi, l-għadd medju tal-plejtlits fil-linja bażi għall-grupp ittrattat b'avatrombopag kien  $31.1 \times 10^9/L$  u għall-pazjenti ttrattati bi placebo kien  $30.7 \times 10^9/L$ . Fil-koort tal-għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi, l-għadd medju tal-plejtlits fil-linja bażi għall-pazjenti ttrattati b'avatrombopag kien  $44.3 \times 10^9/L$  u għall-pazjenti ttrattati bi placebo kien  $44.9 \times 10^9/L$ .

F'ADAPT-2, total ta' 204 pazjent intgħażlu b'mod każwali; 128 pazjent għall-grupp ta' trattament b'avatrombopag u 76 pazjent għall-grupp ta' trattament bil-placebo. Fil-koort tal-għadd baxx tal-plejtlits fil-linja bażi, l-għadd medju tal-plejtlits fil-linja bażi għall-grupp ittrattat b'avatrombopag kien  $32.7 \times 10^9/L$  u għall-pazjenti ttrattati bi placebo kien  $32.5 \times 10^9/L$ . Fil-koort tal-għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi, l-għadd medju tal-plejtlits fil-linja bażi għall-pazjenti ttrattati b'avatrombopag kien  $44.3 \times 10^9/L$  u għall-pazjenti ttrattati bi placebo kien  $44.5 \times 10^9/L$ .

L-individwi li rrispondew kienu definiti bhala pazjenti li ma rrikjedewx trasfużjoni tal-plejtlits jew kwalunkwe proċedura ta' salvataġġ għal hrug ta' demm wara li ntgħażlu b'mod każwali u sa 7 ijiem wara proċedura skedata. Ir-riżultati jintwerew f'Tabella 5.

**Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja skont il-koort tal-ghadd tal-plejtlits fil-linja bażi u l-grupp tat-trattament – ADAPT-1 u ADAPT-2**

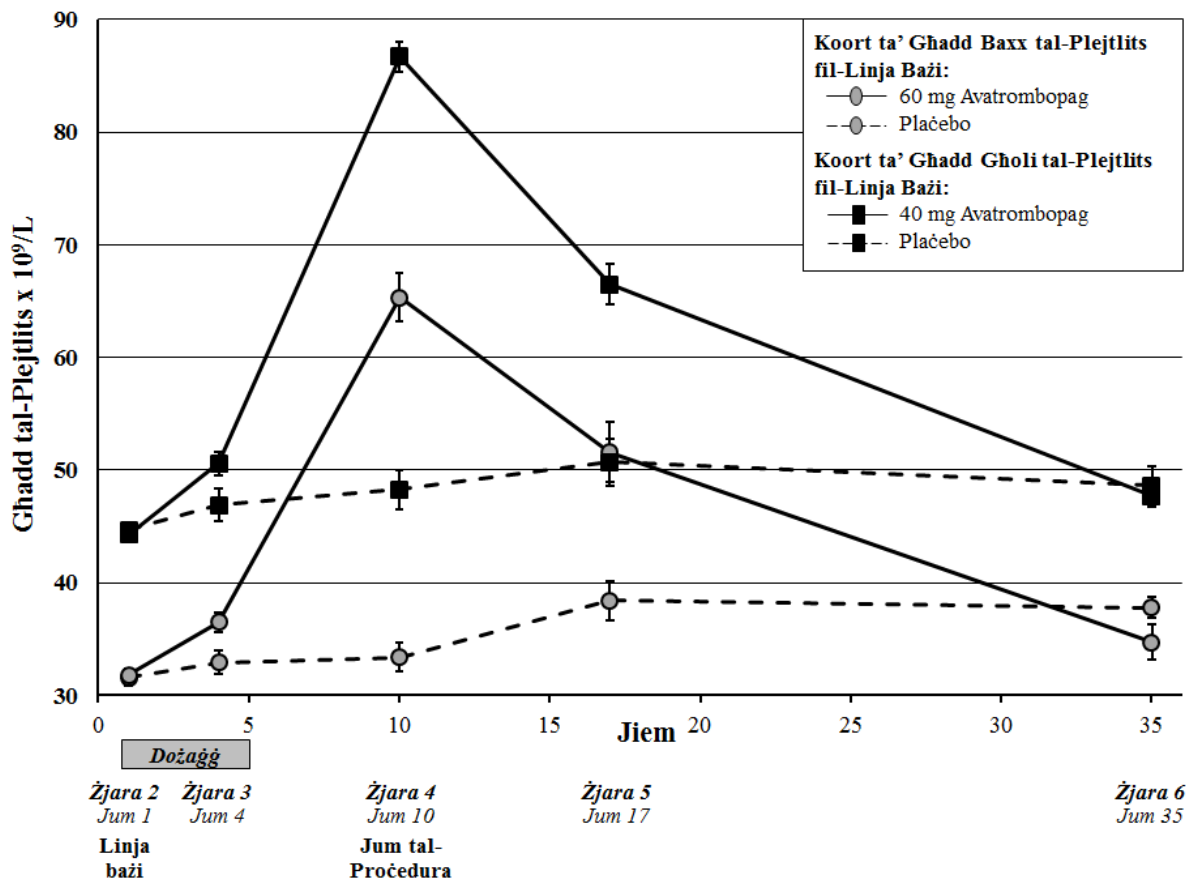
<b>Il-koort tal-ghadd baxx tal-plejtlits fil-linja bażi (&lt; 40 x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
<b>Kategorija</b>	<b>ADAPT-1</b>		<b>ADAPT-2</b>	
	<b>Plaċebo (n = 48)</b>	<b>Avatrombopag 60 mg (n = 90)</b>	<b>Plaċebo (n = 43)</b>	<b>Avatrombopag 60 mg (n = 70)</b>
<b>Proporzjon ta' individwi li ma kinux jehtiegu trasfużjoni tal-plejtlits jew proċedura ta' salvataġġ għal hruġ ta' demm</b>				
<b>Individwi li rrispondew 95% CI<sup>a</sup></b>	<b>23%</b> (11, 35)	<b>66%</b> (56, 75)	<b>35%</b> (21, 49)	<b>69%</b> (58, 79)
<b>Valur-p<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>0.0006</b>	
<b>Proporzjon ta' individwi li laħqu għadd tal-plejtlits ta' ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L fil-jum tal-proċedura</b>				
<b>Individwi li rrispondew 95% CI<sup>a</sup></b>	<b>4%</b> (0, 10)	<b>69%</b> (59, 79)	<b>7%</b> (0, 15)	<b>67%</b> (56, 78)
<b>Valur-p<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>&lt; 0.0001</b>	
<b>Bidla fl-ghadd tal-plejtlits mil-linja bażi għall-jum tal-proċedura</b>				
<b>Medja (SD) x 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>0.8 (6.4)</b>	<b>32.0 (25.5)</b>	<b>3.0 (10.0)</b>	<b>31.3 (24.1)</b>
<b>Medjan x 10<sup>9</sup>/L</b>	0.5	28.3	0.5	28.0
<b>Valur-p<sup>c</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>&lt; 0.0001</b>	

<b>Għadd għoli tal-plejtlits fil-linja bażi (≥ 40 sa &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L)</b>				
<b>Kategorija</b>	<b>ADAPT-1</b>		<b>ADAPT-2</b>	
	<b>Plaċebo (n = 34)</b>	<b>Avatrombopag 40 mg (n = 59)</b>	<b>Plaċebo (n = 33)</b>	<b>Avatrombopag 40 mg (n = 58)</b>
<b>Proporzjon ta' individwi li ma kinux jehtiegu trasfużjoni tal-plejtlits jew proċedura ta' salvataġġ għal hruġ ta' demm</b>				
<b>Individwi li rrispondew 95% CI<sup>a</sup></b>	<b>38%</b> (22, 55)	<b>88%</b> (80, 96)	<b>33%</b> (17, 49)	<b>88%</b> (80, 96)
<b>Valur-p<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>&lt; 0.0001</b>	
<b>Proporzjon ta' individwi li laħqu għadd tal-plejtlits ta' ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/L fil-jum tal-proċedura</b>				
<b>Individwi li rrispondew 95% CI<sup>a</sup></b>	<b>21%</b> (7, 34)	<b>88%</b> (80, 96)	<b>39%</b> (23, 56)	<b>93%</b> (87, 100)
<b>Valur-p<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>&lt; 0.0001</b>	
<b>Bidla fl-ghadd tal-plejtlits mil-linja bażi għall-jum tal-proċedura</b>				
<b>Medja (SD) x 10<sup>9</sup>/L</b>	<b>1.0 (9.3)</b>	<b>37.1 (27.4)</b>	<b>5.9 (14.9)</b>	<b>44.9 (33.0)</b>
<b>Medjan x 10<sup>9</sup>/L</b>	0.0	33.0	3.3	41.3
<b>Valur-p<sup>c</sup></b>	<b>&lt; 0.0001</b>		<b>&lt; 0.0001</b>	

a 95% intervall ta' kunfidenza minn żewġ naħat ibbażat fuq approssimazzjoni normali.  
b Test Cochran-Mantel-Haenszel.  
c Test Rank Sum ta' Wilcoxon.

Żieda kkontrollata fl-għadd tal-plejtlits kienet osservata fiż-żewġ gruppi tat-trattament b'avatrombopag maż-żmien, li bdiet f'Jum 4 wara d-doża, u laħqet l-ogħla punt f'Jum 10-13, u mbagħad irritornat għal valuri qrib il-linja bażi sa Jum 35 (Figura 1); l-għadd medju tal-plejtlits baqa' oghla minn jew ugwali għal  $50 \times 10^9/L$  f'Jum 17 (Żjara 5).

**Figura 1: L-għadd medju tal-plejtlits (+/- żball standard) skont il-jiem mill-bidu tad-dożagġ skont il-koort tal-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi u l-grupp ta' trattament - ADAPT-1 u ADAPT-2 miġbura flimkien**



L-effikaċja ta' avatrombopag kienet simili fost il-bosta subgruppi għall-popolazzjoni ta' studju ta' Fazi 3 miġbura (ADAPT-1 u ADAPT-2). Il-proporzjon ta' individwi li ma kinux jeħtieġu trasfużjoni tal-plejtlits jew kwalunkwe proċedura ta' salvataġġ għal hrug ta' demm generalment kien simili fost id-diversi subgruppi.

#### Studji dwar tromboċitopenija immuni kronika

L-effikaċja ta' Doptelet f'pazjenti adulti bi tromboċitopenija immuni kronika kienet evalwata fi prova ta' Fazi 3, b'aktar minn centru wiehed, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bil-placebo (Studju 302). Il-pazjenti kienu rċiew terapija waħda jew aktar għal tromboċitopenija immuni kronika fil-passat u kellhom għadd medju tal-plejtlits tal-iskrinjar u tal-linja bażi ta'  $< 30 \times 10^9/L$ . Il-pazjenti kienu stratifikati b'mod ċentrali skont l-istat tat-tneħħija kirurgika tal-milsa, l-għadd tal-plejtlits fil-linja bażi ( $\leq 15$  jew  $> 15 \times 10^9/L$ ), u l-użu ta' medikazzjoni għal tromboċitopenija immuni kronika fl-istess hin, u mbagħad kienu magħżula b'mod każwali (2:1) biex jirċievu avatrombopag jew placebo għal 6 xhur. Il-pazjenti rċiew doża tal-bidu ta' 20 mg darba kuljum, b'doži sussegwentament ittitrati abbażi tar-rispons tal-plejtlits.

Barra minn hekk, il-pazjenti setgħu jnaqqsu gradwalment prodotti mediċinali għal ITP fl-istess hin u jirċievu trattamenti ta' salvataġġ skont kif dettat mill-istandard ta' kura lokali. Aktar minn nofs il-pazjenti kollha f'kull grupp ta' trattament kellhom  $\geq 3$  terapiji għal ITP fil-passat u 29% tal-pazjenti bil-placebo u 34% tal-pazjenti b'avatrombopag kellhom operazzjoni biex titneħħa l-milsa fil-passat.

Disgħa u erbghin pazjent intgħażlu b' mod każwali, 32 għal avatrombopag u 17 għall-plaċebo, b' għadd tal-plejtlits fil-linja bażi medji [SD] simili fiż-żewġ gruppi ta' trattament (14.1 [8.6] x 10<sup>9</sup>/L u 12.7 [7.8] x 10<sup>9</sup>/L, rispettivament). L-età medjana kienet ta' 44 sena, 63% kienu nisa, u 94% kienu Kawkasi, 4% kienu Asjatiċi u 2% kienu Suwed. Total ta' 8.2% tal-pazjenti kellhom età ta' ≥ 65 sena u l-ebda pazjent ma kellu ≥ 75 sena. It-tul medjan tal-esponiment kien ta' 26 gimgħa għal pazjenti ttrattati b' avatrombopag u 6 gimgħat għal pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja f' din il-prova kien in-numru kumulattiv ta' gimgħat li fihom l-għadd tal-plejtlits kien ta' ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L matul il-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur fin-nuqqas ta' terapija ta' salvatagġ. Pazjenti ttrattati b' avatrombopag kellhom tul ta' żmien li fih l-għadd tal-plejtlits kien ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L fin-nuqqas ta' terapija ta' salvatagġ itwal minn dawk li rċievew il-plaċebo (medjan 12.4 [0, 25] kontra 0 [0, 2] gimgħat, rispettivament, p < 0.0001) (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Numru kumulattiv ta' gimgħat ta' rispons tal-plejtlits – Studju 302**

Riżultat primarju tal-effikaċja	Avatrombopag (n = 32)	Plaċebo (n = 17)
<b>Numru kumulattiv ta' gimgħat b'rispons tal-plejtlits*</b>		
Medja (SD)	12.0 (8.75)	0.1 (0.49)
Medjan	12.4	0.0
Minimu, Massimu	0, 25	0, 2
Valur-p ta' <i>Wilcoxon rank sum test</i>	< 0.0001	

\* In-numru kumulattiv ta' gimgħat ta' rispons tal-plejtlits kien definit bhala in-numru totali ta' gimgħat li fihom l-għadd tal-plejtlits kien ta' ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L matul 6 xhur ta' trattament fin-nuqqas ta' terapija ta' salvatagġ.

Barra minn hekk, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' trattament b' avatrombopag kellhom għadd tal-plejtlits ta' ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L f' Jum 8 meta mqabbla mal-plaċebo (21/32; 66% kontra 0/17; 0.0%, rispettivament; CI ta' 95% (47, 86); p < 0.0001). Ghalkemm fit individwi kienu qed jirċievu medikazzjonijiet għal ITP fl-istess hin fil-linja bażi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' avatrombopag kellhom tnaqqis fl-użu ta' medikazzjonijiet għal ITP fl-istess hin mil-linja bażi meta mqabbla mal-plaċebo (5/15; 33% kontra 0/7; 0.0%, rispettivament; CI ta' 95% (12, 62); p = 0.1348).

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b' Doptelet f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-tromboċitopenija sekondarja għal marda tal-fwied (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Il-profilu taż-żmien mal-konċentrazzjoni fil-plażma wara l-għoti orali ta' avatrombopag kienu kkaratterizzati b' dewmien qasir (0.5 – 0.75 sigħat) bl-oghla esponiment 6 – 8 sigħat wara d-doża. Fi studju farmakokinetiku b' doži multipli f' voluntiera b' saħħithom, l-istat fiss intlaħaq sa jum 5 tad-dożaġġ. Provi kliniċi cross-over b' disinn replikat u open label fejn il-pazjenti ntgħażlu b' mod każwali ttwettqu f' individwi b' saħħithom biex jiġu vvalutati l-effetti ta' ikel b' kontenut ta' xaħam għoli u kontenut ta' xaħam baxx fuq il-bijodisponibbiltà u l-varjabbiltà farmakokinetika ta' avatrombopag. L-għoti ma' kwalunkwe tip ta' ikel ma kellu l-ebda effett klinikament importanti fuq ir-rata (C<sub>max</sub>) jew l-estent (AUC) tal-esponiment għal avatrombopag. Madanakollu, kien hemm tnaqqis sinifikanti (b' madwar 50%) fil-varjabbiltà ta' avatrombopag AUC u C<sub>max</sub> bejn u fl-individwi meta mogħti mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).



## Interazzjoni mal-ikel

L-ghoti flimkien ta' avatrombopag ma' ikla jew b'kontenut ta' xaħam għoli jew b'kontenut ta' xaħam baxx ma rriżultatx f'bidliet klinikament importanti fir-rata jew fl-estent tal-assorbiment ta' avatrombopag. Madanakollu, l-ghoti ta' avatrombopag kemm ma' ikla b'kontenut ta' xaħam għoli kif ukoll ma' ikla b'kontenut ta' xaħam baxx naqqas il-varjabbiltà farmakokinetika ta' avatrombopag bejn individwu u iehor u fl-individwu nnifsu b'madwar 50%. Għalhekk, hu rakkomandat li avatrombopag jingħata mal-ikel (ara sezzjoni 4.2).

## Distribuzzjoni

Studji *in vitro* jissuġġerixxu li avatrombopag jehel hafna mal-proteini tal-plażma tal-bniedem (> 96%). Il-volum apparenti tad-distribuzzjoni ta' avatrombopag f'pazjenti bi tromboċitopenija u mard kroniku tal-fwied abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni huwa madwar 180 L, u l-volum apparenti ta' distribuzzjoni b'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika huwa madwar 235 L, li tissuġġerixxi li avatrombopag jiġi distribwit b'mod estensiv.

## Bijotrasformazzjoni

Il-metabolizmu ossidattiv ta' avatrombopag huwa prinċiparjament medjat minn CYP2C9 u CYP3A4. Avatrombopag huwa substrat għat-trasport medjat ta' p-glycoprotein (P-gp), għalkemm m'huma mistennija l-ebda differenzi klinikament importanti fl-elevazzjonijiet tal-ghadd tal-plejtlits meta avatrombopag jingħata flimkien ma' inibitur qawwi ta' P-gp. Abbażi ta' studji *in vitro*, l-ebda proteini ohra li jittrasportaw (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, u OAT3) ma huma mistennija li jkollhom rwol sinifikanti fid-dispożizzjoni ta' avatrombopag.

**Tabella 7: Interazzjonijiet tal-medicina: Bidliet fil-farmakokinetiċi ta' avatrombopag fil-preżenza ta' medicina mogħtija fl-istess hin**

Medicina mogħtija fl-istess hin*	Proporzjon tal-medja ġeometrika [90% CI] ta' avatrombopag PK bi/mingħajr medicina mogħtija fl-istess hin (L-Ebda Effett = 1.00)	
	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Inibitur qawwi ta' CYP3A</b>		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
<b>Inibitur moderat ta' CYP3A u CYP2C9</b>		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
<b>Induttur moderat ta' CYP2C9 u qawwi ta' CYP3A</b>		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
<b>Inibitur ta' P-gp</b>		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
<b>P-gp u inibitur moderat ta' CYP3A</b>		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

\* fl-istat fiss, hlief għal cyclosporine li ngħata bħala doża waħda

### *Effett ta' avatrombopag*

Avatrombopag ma jinibixxix CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, jew CYP3A, ma jinduċix CYP1A, CYP2B6, CYP2C, u CYP3A, u jinduċi b'mod batut CYP2C8 u CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag jinibixxi t-trasportatur tal-anjoni organiku (OAT, organic anion transporter) 1 u 3 u l-proteina tar-reżistenza kontra l-kanċer tas-sider (BCRP, breast cancer resistance protein) iżda mhux il-polypeptide tat-trasportatur tal-anjoni organiku (OATP, organic anion transporter polypeptide) 1B1 u 1B3, u t-trasportatur tal-katjoni organiku (OCT, organic cation transporter) 2 *in vitro*.

### *Effett tal-proteini li jittrasportaw*

Avatrombopag huwa substrat għat-trasport medjat ta' P-glycoprotein (P-gp) (ara Tabella 7). Avatrombopag mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, u OAT3.

### Eliminazzjoni

Ir-rotta predominanti tal-eliminazzjoni ta' avatrombopag hija permezz tal-ippurgar. Wara l-għoti ta' doża waħda ta' 20 mg <sup>14</sup>C-avatrombopag lil voluntiera rġiel b'saħħithom, 88% tad-doża għet irkuprata fl-ippurgar u 6% fl-awrina. Mit-88% tal-materjal relatat mal-medicina fl-ippurgar, 77% kien identifikat bħala l-ġenitur (34%) u l-metabolit 4-hydroxy (44%). L-ebda metaboliti ta' avatrombopag ma kienu identifikati fil-plażma.

Il-half-life tal-eliminazzjoni fil-plażma medja (%CV) ta' avatrombopag hija madwar 19-il siegħa (19%). Il-medja (%CV) tat-tnehhija ta' avatrombopag hija stmata li hi 6.9 L/siegħa (29%).

### Linearità

Avatrombopag wera farmakokinetiċi proporzjonali għad-doża wara doži uniċi minn 10 mg (0.5 darbiet tad-dożaġġ approvat l-aktar baxx) sa 80 mg (1.3 darbiet tal-ogħla dożaġġ rakkomandat).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Anzjani*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-koncentrazzjonijiet ta' avatrombopag fil-plażma minn studji kliniċi b'individwi f'saħħithom u pazjenti bi tromboċitopenija minhabba mard kroniku tal-fwied jew individwi f'saħħithom u pazjenti b'ITP, li inkludew 11% (84/787) u 4% (24/577) tal-popolazzjoni tal-istudju li kellhom età ta'  $\geq 65$  sena, rispettivament, issuggerit li l-esponimenti għal avatrombopag ma kinux affettwati mill-età (ara sezzjoni 4.2).

#### *Gruppi ta' Razza jew Etniċi*

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-koncentrazzjonijiet ta' avatrombopag fil-plażma minn studji kliniċi b'individwi b'saħħithom, pazjenti bi tromboċitopenija minhabba mard kroniku tal-fwied, u pazjenti b'ITP indikat li l-esponimenti għal avatrombopag kienu simili fost ir-razez differenti studjati.

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Studji fil-bnedmin urew li r-rotta renali mhix rotta maġġuri għall-eliminazzjoni ta' jew avatrombopag mhux mibdul jew il-metabolit tiegħu. Abbażi tal-profil metaboliku magħruf ta' avatrombopag u l-fatt li 6% tad-doża biss tiġi eliminata fl-awrina, il-probabbiltà tal-effetti ta' indeboliment tal-kliewi fuq il-farmakokinetiċi ta' avatrombopag hi meqjusa li hi baxxa ħafna (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8). L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' avatrombopag f'individwi b'saħħithom u individwi bi tromboċitopenija minhabba mard kroniku tal-fwied indikat esponimenti simili bejn individwi b'saħħithom u individwi b'indeboliment tal-kliewi ħafif u moderat (CrCL  $\geq 30$  mL/min, Cockcroft-Gault).

Il-farmakokinetiċi u l-farmakodinamiċi ta' avatrombopag ma ġewx investigati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever (CrCL < 30 mL/min, Cockcroft-Gault), inklużi pazjenti li kienu jeħtieġu emodijaliżi.

#### *Indeboliment tal-fwied*

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni evalwat l-esponimenti għal avatrombopag fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif sa moderat abbażi ta' punteġġi tal-Mudell għall-Mard tal-Fwied tal-Fażi tat-Tmim (MELD, Model for End-Stage Liver Disease) u punteġġi ta' Child-Turcotte-Pugh. L-ebda differenza klinikament importanti f'esponimenti għal avatrombopag ma kienet osservata bejn pazjenti b'Punteġġi ta' Child-Turcotte-Pugh (Medda = 5 sa 12) jew punteġġi ta' MELD (Medda = 4 sa 23) u individwi b'saħħithom. L-esponiment għal avatrombopag fil-plażma kien kumparabbli f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied sekondarju għal epatite virali (n = 242), statoepatite mhux alkoholika (n = 45) u mard tal-fwied alkoħoliku (n = 49) fl-istudji piviali ta' Fażi 3, u kien kumparabbli wkoll għal dak f'individwi b'saħħithom (n = 391). Minhabba t-tagħrif limitat disponibbli, avatrombopag għandu jintuża biss f'pazjenti b'Child-Pugh klassi C jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskji mistennija.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Avatrombopag ma jstimulax il-produzzjoni tal-plejtlits fi ġrieden, firien, xadini, jew klieb minhabba l-ispeċifità tar-riċettur ta' TPO uniku. Għalhekk, dejta minn dawn l-istudji f'annimali ma jservux bhala mudell sħiħ tal-effetti avversi potenzjali relatati ma' židiet fl-għadd tal-plejtlits minhabba avatrombopag fil-bnedmin.

Fi studji mhux kliniċi, l-effetti dehru biss wara esponimenti meqjusa ferm aktar għolja mill-massimu ta' esponiment fil-bniedem, li juru ftit li xejn rilevanza għall-użu kliniku. It-tossiċità primarja ta' avatrombopag fi studji piviali b'doża ripetuta kienet fl-istonku b'doži għoljin b'margini tas-sigurtà adegwati meta mqabbla mal-esponiment fid-doża rakkomandata massima għall-bnedmin; dawn l-effetti kienu reversibbli anki fl-istudji tat-tossiċità kronika.

#### Karċinoġenesi

Fi studji ta' sentejn dwar il-karċinoġeneċità fil-ġrieden u l-firien, tumuri gastrici taċ-ċellula newroendokrinika (ċellula qisha enterokromaffina, ċellula ECL - enterochromaffin-like) (karċinojde) seħħew fl-istonku f'doži għoljin. Il-karċinojdi gastrici kienu meqjusa li x'aktarx seħħew minhabba ipergastrinemija fit-tul osservata fi studji dwar it-tossiċità. Karċinojdi gastrici relatati mal-hipergastrinemija f'annimali gerriema ġeneralment huma kkunsidrati li huma ta' riskju jew rilevanza baxxi għall-bnedmin.

Avatrombopag ma kienx mutaġeniku f'analiżi tal-mutazzjoni batterjali reversibbli *in vitro* (AMES) jew klastoġeniku f'analiżi tal-aberrazzjoni tal-kromosoma limfoċita umana *in vitro* jew f'analiżi tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien *in vivo*.

#### Tossikoloġija u/jew farmakoloġija tal-annimali

Fi studji tat-tossiċità ta' doži ripetuti ta' 4 ġimghat jew iżjed, leżjonijiet gastrici relatati mat-trattament kienu osservati fil-ġrieden, firien, u xadini cynomolgus. F'dawn l-ispeċi, avatrombopag kien assoċjat ma' bidliet istopatoloġiċi fil-mukoża fundika tal-istonku glandulari, ikkaratterizzati minn degenerazzjoni tal-epitelju glandulari bi tnaqqis fiċ-ċelluli parjetali maturi. Dan l-effett ma kienx assoċjat ma' rispons infjammatorju jew kwalunkwe evidenza ta' erożjoni jew formazzjoni ta' ulċera. Is-severità tal-leżjonijiet gastrici kienet dipendenti fuq id-doża u t-tul tal-ġhota ta' avatrombopag u wriet tendenza ċara lejn ir-reversibbiltà waqt il-perjodu ta' rkupru. L-esponimenti (AUC) f'doži li ma wrew l-ebda leżjoni gastrika fost l-ispeċi kienu bejn 3 u 33 darba oġhla mill-esponimenti fi bnedmin fid-doża rakkomandata massima għall-bnedmin (MRHD, maximum recommended human dose).

## Tossicità riproduttiva u tal-iżvilupp

Avatrombopag ma affettwax il-fertilità jew l-iżvilupp bikri tal-embrijun f'firien irġiel f'esponimenti 22 darba, jew fil-firien nisa f'esponimenti 114-il darba, oghla mill-AUC osservat f'pazjenti fid-doża rakkomandata ta' 60 mg darba kuljum.

## Eliminazzjoni mill-ħalib

Avatrombopag kien preżenti fil-ħalib ta' firien li qed ireddgħu wara għoti orali ta' avatrombopag immarkat bhala radjoattiv. Il-parametri farmakokinetiċi ta' avatrombopag fil-ħalib kienu simili għal dawk fil-plażma bi proporzjon ta' esponiment ta' radjoattività relatata ma' avatrombopag (ħalib għal plażma) ta' 0.94.

## Studji f'animali frieh

Fi studju dwar it-tossikoloġija fil-frieh ta' 10 ġimghat fil-firien, avatrombopag ngħata b'doži li kienu jvarjaw minn 20 sa 300 mg/kg/jum. Ma kien hemm l-ebda mewt relatata ma' oġġett tat-test jew sinjali kliniċi b'doži sa 300 mg/kg/jum. Fl-istonku, id-degenerazzjoni dipendenti mid-doża, iperplażja riġenerattiva u atrofiya tal-epitelju glandulari sehhew b'100 u 300 mg/kg/jum; esponimenti b'100 mg/kg/jum f'firien irġiel kienu 14-il darba aktar mill-AUC f'pazjenti bid-doża massima rakkomandata ta' 60 mg darba kuljum. Avatrombopag ma kkawżax bidliet gastrici f'firien irġiel frieh b'esponimenti 7 darbiet aktar mill-AUC osservati f'pazjenti bid-doża massima rakkomandata ta' 60 mg darba kuljum. Kienet osservata ukoll zieda fl-inċidenza ta' mineralizzazzjoni fokali fl-isfond fil-kliewi ta' nisa b'300 mg/kg/jum (esponiment tal-firien nisa kien 50 darba aktar mill-esponiment fil-bniedem abbażi tal-AUC bid-doża ta' 60 mg kuljum).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Qalba tal-pillola

Lactose monohydrate  
Microcrystalline cellulose (E460(i))  
Crospovidone tip B (E1202)  
Silica, colloidal anhydrous (E551)  
Magnesium stearate (E470b)

#### Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol) (E1203)  
Talc (E553b)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Titanium dioxide (E171)  
Iron oxide yellow (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

5 snin.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Folja (rita tal-aluminium laminat b'polyamide u polyvinyl chloride b'foil ta' push-through aluminium u polyethylene terephthalate) li fiha jew 10 jew 15-il pillola miksija b'rita. Kull kartuna fiha folja waħda ta' 10 jew 15-il pillola miksija b'rita jew żewġ folji ta' 15-il pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2019

## **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-hruġ tal-lott

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
Stockholm  
112 51  
L-Iżvezja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Doptelet 20 mg pilloli miksija b'rita  
avatrombopag

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull pillola miksija b'rita fiha avatrombopag maleate ekwivalenti għal 20 mg ta' avatrombopag.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lactose, ara l-fuljett ta' tagħrif għal iktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

10 pilloli miksija b'rita  
15-il pillola miksija b'rita  
30 pillola miksija b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu orali.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Doptelet 20 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**FOLJA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Doptelet 20 mg pilloli  
avatrombopag

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Doptelet 20 mg pilloli miksija b'rita avatrombopag

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Doptelet u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Doptelet
3. Kif għandek tiehu Doptelet
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Doptelet
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Doptelet u għalxiex jintuza

Doptelet fih sustanza attiva msejha avatrombopag. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' mediċini msejha agonisti tar-riċettur ta' trombopietin.

Doptelet jintuza f'adulti b'mard kroniku tal-fwied biex jittratta għadd tal-plejtlits baxx (magħruf bħala tromboċitopenija) qabel wiehed issirlu proċedura medika fejn ikun hemm riskju ta' ħruġ ta' demm.

Doptelet jintuza biex jiġu ttrattati adulti b'għadd tal-plejtlits baxx minhabba tromboċitopenija immuni (ITP, *immune thrombocytopenia*) kronika primarja meta trattament fil-passat għal ITP (bħal kortikosteroidi jew immunoglobulini) ma jkunx hadem tajjeb biżżejjed.

Doptelet jaħdem billi jgħin iżid in-numru ta' plejtlits fid-demm. Il-plejtlits huma ċelluli tad-demm li jgħinu biex id-demm jagħqad u b'hekk inaqqsu jew jipprevjenu l-ħruġ ta' demm.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Doptelet

##### Tihux Doptelet

- jekk inti allergiku għal avatrombopag jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellew lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Doptelet.

## **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Doptelet jekk:

- tinsab f'riskju li tiżviluppa emboli tad-demmm fil-vini jew l-arterji tiegħek, jew jekk membri tal-familja tiegħek kellhom emboli tad-demmm.
- għandek kondizzjoni tad-demmm oħra magħrufa bħala sindrome majelodisplastika (MDS, *myelodysplastic syndrome*); jekk tieħu Doptelet l-MDS tista' tmur għall-agħar.

Tista' tkun f'riskju akbar ta' emboli tad-demmm meta tikber jew jekk:

- kellek toqghod fis-sodda għal żmien twil
- għandek kancer
- qed tieħu l-pillola kontraċettiva użata għall-kontroll tat-twelid jew terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni
- riċentament kellek operazzjoni jew wegġajt
- għandek ħafna piż żejjed
- tpejjep
- għandek mard kroniku tal-fwied avanzat.

Jekk kwalunkwe minn dawn t'hawn fuq japplikaw għalik, jew jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tieħu Doptelet.

## **Testijiet tad-demmm għall-għadd tal-plejtlits**

Jekk tieqaf tieħu Doptelet, l-għadd tal-plejtlits tiegħek x'aktarx li jitbaxxa għal kif kien qabel it-trattament jew anki aktar baxx, b'riskju ta' ħruġ ta' demm. Dan jista' jiġri fi żmien ftit jiem. L-għadd tal-plejtlits se jiġi mmonitorjat, u t-tabib tiegħek se jiddiskuti prekawzjonijiet xierqa miegħek.

## **Testijiet biex jiġi ċċekkjat il-mudullun tiegħek**

F'persuni li għandhom problemi bil-mudullun, mediċini bħal Doptelet jistgħu jagħmlu l-problemi agħar. Sinjali ta' bidliet fil-mudullun jistgħu jiġu osservati bħala riżultati anormali fit-testijiet tad-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' wkoll jagħmel test biex jiċċekkja il-mudullun tiegħek direttament matul it-trattament b'Doptelet.

## **Tfal u adolexxenti**

Tagħtix Doptelet lil persuni li għandhom inqas minn 18-il sena. Is-sigurtà u l-effettività ta' din il-mediċina f'dan il-grupp ta' età mhumiex magħrufa.

## **Mediċini oħra u Doptelet**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Jekk qed tieħu mediċini oħra għal ITP jista' ikollok bżonn tieħu doża aktar baxxa jew tieqaf toħodhom waqt li tkun qed tieħu Doptelet.

## **Tqala u treddiġh**

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Doptelet mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jista' jkollhom it-tfal u li mhumiex jużaw kontraċettiv.

Jekk qed tredda', staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir qabel ma tieħu Doptelet. Din il-mediċina tista' tgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk il-benefiċċju tat-treddiġh hux akbar minn kwalunkwe riskji possibbli għat-tarbija tiegħek waqt li qed tredda'.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Doptelet mhux mistenni li jaffettwa l-ħila tiegħek li ssuq, tuża rota jew tuża l-għodda jew magni.

## **Doptelet fih il-lactose**

Doptelet fih il-lactose (tip ta' zokkor). Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

### **3. Kif għandek tiehu Doptelet**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Jekk għandek mard kroniku tal-fwied u għadd tal-plejtlits baxx għandek tiġi skadat biex issirle il-proċedura 5 sa 8 ijiem wara l-aħħar doża ta' Doptelet.

Jekk għandek tromboċitopenija immuni kronika, it-tabib tiegħek se jgħidlek kemm trid tiehu Doptelet u kemm għandek tiehdu ta' spiss.

#### **Kemm għandek tiehu**

Jekk għandek mard kroniku tal-fwied u skadat għal proċedura medika invażiva

- Doptelet huwa disponibbli f'pilloli ta' 20 mg. Id-doża rakkomandata tas-soltu hija jew 40 mg (2 pilloli) jew 60 mg (3 pilloli) kuljum għal 5 ijiem wara xulxin.
- Id-doża tiegħek tiddependi fuq l-għadd tal-plejtlits tiegħek.
- It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm-il pillola għandek tiehu u meta għandek tohodhom.

Jekk għandek tromboċitopenija immuni kronika

- Id-doża tal-bidu rakkomandata tas-soltu hi ta' 20 mg (pillola waħda) kuljum. Jekk qed tiehu ċertu mediċini oħra jista' jkollok bżonn doża tal-bidu differenti
- It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek tohodhom.
- It-tabib tiegħek se jimmonitorja l-għadd tal-plejtlits tiegħek b'mod regolari u se jaġġusta d-doża tiegħek kif meħtieġ.

#### **Kif għandek tiehu din il-mediċina**

- Ibla' l-pilloli sħaħ u hu mal-ikel fl-istess hin kull ġurnata li tiehu Doptelet.

Jekk għandek mard kroniku tal-fwied u għadd tal-plejtlits baxx

- Ibda hu Doptelet bejn 10 u 13-il jum qabel il-proċedura medika ppjanata tiegħek.
- It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek tohodhom.

Jekk għandek tromboċitopenija immuni kronika

- It-tabib jew l-ispizjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek tohodhom.

#### **Jekk tiehu Doptelet aktar milli suppost**

- Kellem tabib jew spizjar immedjatament.

#### **Jekk tinsa tiehu Doptelet**

- Hu d-doża li nsejt hekk kif tiftakar, u mbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin tas-soltu.
- M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

#### **Jekk tieqaf tiehu Doptelet**

Hu Doptelet għal kemm jgħidlek it-tabib tiegħek. Tiqafx tiehu Doptelet hlief jekk it-tabib tiegħek jgħidlek biex tagħmel hekk.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.



#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek jew lill-ispizjar tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin.

#### **L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li huma assoċjati mat-trattament b'Doptelet f'pazjenti adulti b'mard kroniku tal-fwied:**

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- thossok għajjen

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna)

- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm ħomor (anemija)
- embola tad-demmm fil-vina portali (vina tad-demmm li għorr id-demmm lejn il-fwied mill-imsaren) li tista' tirriżulta f'ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome jew nefħa
- ugħigh fl-għadam
- ugħigh fil-muskoli
- deni

**Mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu nefħa fil-wiċċ, ilsien minfuħ, u bidliet fil-ġilda bhal raxx u ħakk

#### **L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati li huma assoċjati mat-trattament b'Doptelet f'pazjenti adulti bi trombocitopenija immuni kronika primarja:**

**Komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10 persuni)

- thossok għajjen
- ugħigh ta' ras

**Komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- ugħigh fid-dahar, ugħigh fil-muskoli, ugħigh fil-ġogi, ugħigh fid-dirgħajn jew fir-riglejn
- skonfort jew ugħigh fl-għadam, muskoli, ligamenti, tendons, u nervituri
- thossok imdardar (nawsja), dijarea, rimettar, ugħigh fiż-żaqq, gass diġestiv/gass
- sturdament, skonfort fir-ras, emigranja
- nuqqas ta' aptit
- dgħufija
- tinfaraġ
- raxx tal-ġilda, ħakk, akne, tikek ħomor fuq il-ġilda
- sensazzjoni ta' tnefnim, tingiż jew tirziħ, magħrufa l-aktar bħala sensazzjoni bħal qisu xi hadd qed iniggżek bil-labar
- tkabbir tal-milsa
- qtugħ ta' nifs
- zieda fil-pressjoni tad-demmm
- tendenza li titbenġel jew johroglok id-demmm (plejtlits baxxi)

**Effetti sekondarji komuni li jistgħu jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm**

- zieda ta' xaħam (kolesterol, trigliceridi)
- zieda jew tnaqqis fil-livell ta' zokkor fid-demmm (glucose)
- zieda fl-enzimi tal-fwied (alanine aminotransferase)
- zieda fil-lactate dehydrogenase

- zieda fil-gastrin
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli tad-demm ħomor (anemija)
- zieda jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits

**Mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- ħmura, nefħa u wġiġħ ta' vina kkawżati minn embolu tad-demmm
- uġiġħ, nefħa u sensitività f'wahda minn riġlejk (normalment il-pexxul) b'gilda sħuna fil-parti affettwata (sinjali ta' embolu tad-demmm f'vina tal-fond)
- emboli tad-demmm fil-vini li jgħorru d-demmm lil hinn mill-moħħ
- il-vini u l-arterji tad-demmm jidjiegħu (vażokostrizzjoni)
- qtuġħ ta' nifs għal għarrieda, speċjalment meta jkun akkumpanjat minn uġiġħ qawwi fis-sider u/jew teħid ta' nifs mgħaġġel, li jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fil-pulmun.
- imblokk jew tidjiegħ tal-vina li tieħu d-demmm għall-fwied
- puplesija jew puplesija zġħira
- attack ta' qalb
- rata ta' taħbit tal-qalb irregolari
- murliti
- dilatazzjoni tal-vini tar-rektum
- infjammazzjoni (nefħa) u infezzjoni tal-immieħer, sinuses, gerżuma, tunsilli, jew il-parti tan-nofs tal-widna (infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju)
- ċikatriċi tal-mudullun
- telf ta' ilma jew fluwidi mill-gisem (deidratazzjoni)
- zieda fl-aptit, ġuħ
- bidliet fil-burdata
- mod ta' ħsieb mhux normali
- bidliet fis-sens tat-togħma, xamm, smiġħ, vista
- problemi fl-għajnejn, inkluż irritazzjoni, skonfort, ħakk, nefħa, dmugħ, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, indeboliment tal-vista, telf tal-vista
- uġiġħ fil-widnejn
- zieda fis-sensittività għal ħsejjes ta' kuljum
- tisgħol id-demmm
- kongestjoni fl-immieħer
- uġiġħ, skonfort jew nefħa fiż-żaqq
- stitikezza
- titfewwaq
- rifluss ta' aċidu
- sensazzjoni ta' ħruq jew tingiż fil-ħalq
- tirżiħ fil-ħalq, ilsien minfuħ, problemi fl-ilsien
- tirżiħ
- telf ta' xagħar
- bżieżaq mimlija materja fuq il-gilda
- gilda xotta
- tbajja' vjola skuri fuq il-gilda (tnixxija tad-demmm mill-vini/arterji, tbengi)
- għaraq eċċessiv
- bidliet fil-kulur tal-gilda
- raxx bil-ħakk
- irritazzjoni tal-gilda
- anormalità ta' ġog
- buġħawwieġ fil-muskoli, dġħufija fil-muskoli
- demmm fl-awrina
- mestrwazzjoni bi ħruġ ta' demmm eċċessiv
- uġiġħ fil-beżżula
- uġiġħ fis-sider
- uġiġħ

- nefha fir-riglejn jew fid-dirghajn.

### **Effetti sekondarji mhux komuni, li jistghu jiġu osservati fit-testijiet tad-demmm**

- batterja fid-demmm
- zieda fiċ-ċelluli tad-demmm bojod
- tnaqqis ta' hadid fid-demmm
- zieda fl-enzimi tal-fwied (aspartate aminotransferase), testijiet tal-fwied anormali

### **Mhux magħrufa** (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu nefha fil-wieċ, ilsien minfuħ, u bidliet fil-gilda bħal raxx u ħakk

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif tahzen Doptelet**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u fuq kull folja wara 'EXP'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Dan il-prodott medicinali m'għandux bżonn hażna speċjali.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Doptelet**

- Is-sustanza attiva hi avatrombopag. Kull pillola miksija b'rita fiha avatrombopag maleate ekwivalenti għal 20 mg ta' avatrombopag.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
Qalba tal-pillola: lactose monohydrate (ara sezzjoni 2 "Doptelet fih il-lactose"); microcrystalline cellulose [E460(i)]; crospovidone tip B [E1202]; silica, colloidal anhydrous [E551]; magnesium stearate [E470b].  
Kisja tar-rita: poly(vinyl alcohol) [E1203]; talc [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; titanium dioxide [E171]; iron oxide yellow [E172].

### **Kif jidher Doptelet u l-kontenut tal-pakkett**

Doptelet 20 mg pilloli miksija b'rita huma ta' kulur isfar ċar, tondi, għat-tond fuq in-naħa ta' fuq u t'isfel, immarkati b'"AVA" stampata fuq naħa u "20" fuq l-oħra.

Il-pilloli huma fornuti f'kartuni li fihom folja waħda jew tnejn tal-aluminium. Kull folja fiha jew 10 jew 15-il pillola.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq**

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

**Manifattur**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
Stockholm  
112 51  
L-Iżvezja

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' XX/SSSS.**

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.