

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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 magħruf

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 imnaqqxa 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-superviżjoni ta' tabib li għandu esperjenza fit-trattament ta' mard ematoloġiku. Doptelet għandu jittiehed fl-istess ħin tal-gurnata (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-dożaġġ
< 40	60 mg (Tliet pilloli ta' 20 mg)	5 ijiem
≥ 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 provi 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 wahda) 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	• Żid <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3. • Stenna ġimagħtejn biex tevalwa l-effetti ta' dan il-kors u kwalunkwe aġġustamenti sussegwenti fid-doża.
> 150 u ≤ 250	• Naqqas <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3. • Stenna ġimagħtejn biex tevalwa l-effetti ta' dan il-kors u kwalunkwe aġġustamenti sussegwenti fid-doża.
> 250	• Waqqaf avatrombopag. • Żid il-monitoraġġ tal-plejtlits għal darbtejn fil-ġimgħa. • Meta l-għadd tal-plejtlits ikun inqas minn $100 \times 10^9/L$, naqqas <i>Livell tad-Doża Wieħed</i> skont it-Tabella 3 u erga' ibda t-terapija.
< 50 wara 4 ġimgħat ta' avatrombopag 40 mg darba kuljum	• Waqqaf avatrombopag.
> 250 wara ġimagħtejn ta' avatrombopag 20 mg kull ġimgħa	• Waqqaf avatrombopag.

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

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

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

[‡] Pazjenti li jkun qed jiehdu avatrombopag inqas frekwenti minn darba kuljum għandhom jiehdu l-prodott mediċinali 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 ohra għal ITP. L-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat meta avatrombopag jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ohra għat-trattament ta' ITP primarja sabiex jiġi evitat għadd tal-plejtlits barra mill-medda rakkomandata, u biex jiġi determinat jekk id-doża ta' xi wieħed mill-prodotti mediċinali 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-doża rakkomandata flimkien ma' indutturi doppji moderati jew qawwija jew inibituri ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 wahdu, f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika

Id-doži tal-bidu rakkomandati ta' avatrombopag f'pazjenti bi tromboċitopenija immuni kronika li jkun qad jirċievu prodotti mediċinali 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

Prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin	Doża tal-bidu rakkomandata
Inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 wahdu (eż., fluconazole)	20 mg (pillola wahda) tliet darbiet fil-ġimgħa
Indutturi doppji moderati jew qawwija ta' CYP2C9 u CYP3A4/5, jew ta' CYP2C9 wahdu (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-kliwi

Avatrombopag ma jiġix eliminat mill-kliwi, u għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat. Avatrombopag ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi 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, majelodisplasia (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 sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.

Id-data disponibbli bħalissa għal pazjenti pedjatriċi b'età minn sena 'l fuq u inqas minn 18-il sena hija deskritta fis-sezzjoni 4.8 u 5.1.

Polimorfiżmi li jikkawżaw telf tal-funzjoni ta' CYP2C9

L-esponiment għal Avatrombopag jista' jiżdied 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 darbtejn oghla meta mqabbla ma' individwi b'CYP2C9 tat-tip selvaġġ.

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva 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 għet irrapportata bi frekwenza akbar f'pazjenti b'mard kroniku tal-fwied li kellhom għadd tal-plejtlits $> 200 \times 109/L$ 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. Wieheh għandu jikkunsidra r-riskju trombotiku miżjud potenzjali meta tagħti Doptelet lil pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa għal tromboemboliżmu, inkluż iżda mhux limitati għal kundizzjonijiet protrombotiċi ġenetiċi (eż. Fattur V Leiden, Protrombin 20210A, Defiċjenza ta' antitrombin jew defiċjenza tal-Proteina C jew S), fatturi ta' riskju miksuba (eż. sindromu antifosfolipidu), età avvanzata, pazjenti b'perjodi fit-tul ta' immobilizzazzjoni, tumuri malinni, terapija ta' kontraċettivi u ta' sostituzzjoni tal-ormoni, kirurġija/trawma, obeżità u tipjip. Doptelet m'għandux jingħata lil pazjenti b'mard kroniku tal-fwied jew bi tromboċitopenija immuni kronika bħala tentattiv biex jiġi normalizzat l-għadd tal-plejtlits.

Titwil ta' QTc bi prodotti mediċinali li jittiehdu fl-istess hin

B'esponimenti simili għal daww 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 jingħata flimkien ma' inibituri doppji moderati jew qawwija ta' CYP3A4/5 u CYP2C9, jew ma' inibituri moderati jew qawwija ta' CYP2C9, għax dawn il-prodotti mediċinali 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 bazi 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 mmaniġġjati 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. Immaniġġjar 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' stimulazzjoni 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 morfoloġiċi fiċ-ċelluli tad-demmi periferali u tista' tiġi osservata permezz ta' bijopsija tal-mudullun. Għalhekk, huma rakkomandati eżaminazzjonijiet għal anormalitajiet morfoloġiċi fiċ-ċelluli bl-użu ta' kampjun żgħir ta' demm periferali u għadd tad-demmi totali (CBC - *complete blood count*) qabel u matul it-trattament b'avatrombopag.

Jekk ikunu osservati telf ta' effikaċja u kampjun tad-demmi periferali anormali fil-pazjenti, l-għoti ta' avatrombopag għandu jitwaqqaf, għandha ssir eżaminazzjoni fiżika, 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-demmi 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 provi 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 ematoloġiċi bħal MDS. L-agonisti ta' TPO-R huma fatturi tat-tkabbir li jwasslu għal twessigh taċ-ċellula proġenitur trombopoetika, differenzjazzjoni u produzzjoni tal-plejtlits. TPO-R huwa espress b'mod predominanti fuq il-wieċ ta' ċelluli ta' nisel majelojdi.

Id-dijanjozi ta' ITP f'pazjenti adulti u anzjani kellha tiġi kkonfermata bl-esklużjoni ta' entitajiet kliniċi oħrajn li jippreżentaw bi tromboċitopenija, b'mod partikolari d-dijanjozi 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 sistemici 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' demm, permezz ta' monitoraġġ ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied, testijiet użati għall-valutazzjoni tal-istat tat-tagħqid tad-demmi 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 inkluzi fil-provi kliniċi x'aktarx li huwa komparabbli, l-effikaċja u s-sigurtà ta' avatrombopag ma ġewx stabbiliti f'operazzjonijiet kirurġiċi magħguri bħal laparotomija, torakotomija, operazzjoni tal-qalb miftuħa, kranjotomija jew tnehhija 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-ghoti flimkien ma' preparazzjonijiet ta' interferon

Il-preparazzjonijiet ta' interferon huma magħrufa li jnaqqsu l-għadd tal-plejtlits, għalhekk, dan għandu jiġi 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 oħra u forom oħra 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-għadd tal-plejtlits minhabba t-tul tat-trattament ta' 5 ijiem, u l-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Madanakollu, dawn il-pazjenti għandhom jiġu evalwati dakinhar tal-proċedura għal żieda għolja mhux mistennija fl-għadd tal-plejtlits (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Tromboċitopenija immuni kronika

Naqqas id-doża tal-bidu ta' avatrombopag meta jintuża 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 jiġi kkunsidrat ukoll għal pazjenti li jirċievu inibitur moderat jew qawwi ta' CYP2C9.

F'pazjenti li jkunu qed jibdwu 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-għadd tal-plejtlits u aġġusta d-doża ta' avatrombopag kif mehtieg (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) inaqas l-esponiment għal avatrombopag, u jista' jirriżulta f'effett imnaqqas fuq l-għadd 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-doża tal-bidu rakkomandata 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 treddigh

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 joħorġu tqal li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddigh

M'hemmx dejta dwar il-preżenza ta' avatrombopag fil-halib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq it-tarbija li qed tiġi mreddgħa, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-halib. Mhux magħruf jekk avatrombopag jew il-metaboliti tiegħu jiġux eliminati mill-halib tas-sider tal-bniedem. Avatrombopag kien preżenti fil-halib 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-treddigh jew twaqqafx it-trattament b'Doptelet, wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

L-effett ta' avatrombopag fuq il-fertilità tal-bniedem ma ġiex 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'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn ghandu 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 f'pazjenti adulti 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 ġimgha.

Is-sigurtà ta' avatrombopag f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' ≥ 1 sa < 18 -il sena bi tromboċitopenija persistenti jew kronika giet evalwata fi prova fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollata bil-placebo b'Fażi Ewlenija double-blind ta' 12-il ġimgha segwita minn Fażi ta' Estensjoni open-label mhux obligatorja li fiha l-pazjenti setgħu jirċievu avatrombopag għal perjodu sa sentejn. Id-*data* dwar is-sigurtà mill-Fażi Ewlenija tinkludi 54 pazjent li kienu esposti għal avatrombopag għal tul medjan ta' 12-il ġimgha. Il-profil tas-sigurtà globali f'pazjenti pedjatriċi ttrattati b'avatrombopag huwa komparabbli ma' dak f'pazjenti adulti.

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		Trombożi fil-vina portal	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		Uġiġh fl-ghadam Majalġja	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Għeja	Deni	

* Dizzjunarju Mediku għall-Attivitajiet Regolatorji (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-demm u tas-sistema limfatika	Komuni	Tromboċitopenija, Anemija, Splenomegalija
	Mhux komuni	Lewkoċitozi
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħrufa	Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni	Iperlipidimja, Nuqqas ta' aptit
	Mhux komuni	Deidratazzjoni, Ipertrigliceridemija, Żieda fl-aptit, Nuqqas ta' ħadid
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Tibdil fil-burdata
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni ħafna	Uġiġħ ta' ras
	Komuni	Sturdament, Skonfort fir-ras, Emigranja, Parasteżija
	Mhux komuni	Aċċident ċerebrovaskulari, Disturb konoxxittiv, Disġewżja, Ipoestesija, Disturbi sensorjali, Attakk ta' iskemija temporanju
Disturbi fl-ġhajnejn	Mhux komuni	Sensazzjoni anormali fl-ġhajnejn, Irritazzjoni fl-ġhajnejn, Ħakk fl-ġhajnejn, Nefha fl-ġhajnejn, Żieda fil-produzzjoni tad-dmugh, Skonfort fl-ġhajnejn, Fotofobija, Okklużjoni fl-arterja tar-retina, Vista mċajpra, Indeboliment tal-vista
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Uġiġħ fil-widnejn, Żieda fis-sensittività għall-ħsejjes
Disturbi fil-qalb	Mhux komuni	Infart mijokardjaku
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni għolja
	Mhux komuni	Trombozi fil-vini tal-fond, Trombozi fil-vini ġugulari, Vazokostrizzjoni
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni	Epistassi, Qtuġħ ta' nifs
	Mhux komuni	Emoptisi, Kongestjoni fl-immieher, Emboliżmu pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	Dardir, Dijarea, Rimettar, Uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-addome, Gass
	Mhux komuni	Skonfort fl-addome, Nefha addominali, Uġiġħ fin-naħa ta' isfel tal-addome, Variċi fl-anus u r-rektum, Stitikezza, Tifwiq, Marda ta' rifluss gastroesofagali, Hruq u wġiġħ 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 ċkejnkna vjola, ħomor jew kannella fuq il-ġilda, Ħakk
	Mhux komuni	Alopeċja, Ġilda xotta, Ekimozi, Iperidrozi, Disturb fil-pigmentazzjoni, Raxx bil-ħakk, Emorragija fil-ġilda, Irritazzjoni tal-ġilda

Klassi tas-sistemi u tal-organi Terminoloġija ta' MedDRA*	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Artralġja, Uġiġh fid-dahar, Uġiġh fl-estremittajiet, Majalġja, Uġiġh muskoluskelettriku
	Mhux komuni	Artropatija, Skonfort fir-riglejn jew fid-dirġhajn, Spażmi fil-muskoli, Dgħufija fil-muskoli, Uġiġh muskoluskelettriku fis-sider
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarka	Mhux komuni	Ematurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	Mhux komuni	Mestrwazzjoni esagerata, Uġiġh fil-beżżula
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna	Għeja
	Komuni	Astenja
	Mhux komuni	Skonfort fis-sider, Ġuħ, Uġiġh, Nefha periferali
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda ta' glucose fid-demm, Żieda fl-ġhadd tal-plejtlits**, Tnaqqis fil-glucose fid-demm, Żieda fit-trigliceridi fid-demm, Żieda fil-lactate dehydrogenase fid-demm, Tnaqqis fl-ġhadd 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 Regolatorji (MedDRA, *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) verżjoni 19.1.

** Fil-prova klinika f'pazjenti pedjatriċi, tromboċitozi ġiet irrappurtata f'pazjent wiehed waqt il-Fażi Ewlenija tal-istudju u f'pazjent wiehed waqt il-Fażi ta' Estensjoni open-label.

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 portali f'pazjent (n = 1/274 tal-pazjenti li kienu qed jirċievu avatrombopag) 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 adulti 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 aċċident ċerebrovaskulari, li seħħ f'1.6% (2/128). F'pazjenti pedjatriċi bi tromboċitopenija immuni persistenti jew kronika, avvenimenti tromboemboliċi seħħew f'1.4% (1/73) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu avatrombopag.

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-ġhadd 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 rappurtati 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 jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali 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-għadd tal-plejtlits għandu jiġi mmonitorjat b'attenzjoni peress li avatrombopag iżid l-għadd 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-twahħil 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 wieħed, 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 (≥ 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-snien 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 kkonstew 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' ≥ 65 sena, 4.6% kellhom età ta' ≥ 75 sena, u 1 biss (0.2%) kellu età ta' ≥ 85 sena. Il-punteġġi 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 bħala pazjenti li ma rrikjedewx trasfużjoni tal-plejtlits jew kwalunkwe proċedura ta' salvataġġ għal hruġ ta' demm wara li ntgħażlu b'mod każwali u sa 7 ijiem wara proċedura skedata. Ir-rizultati 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

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

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

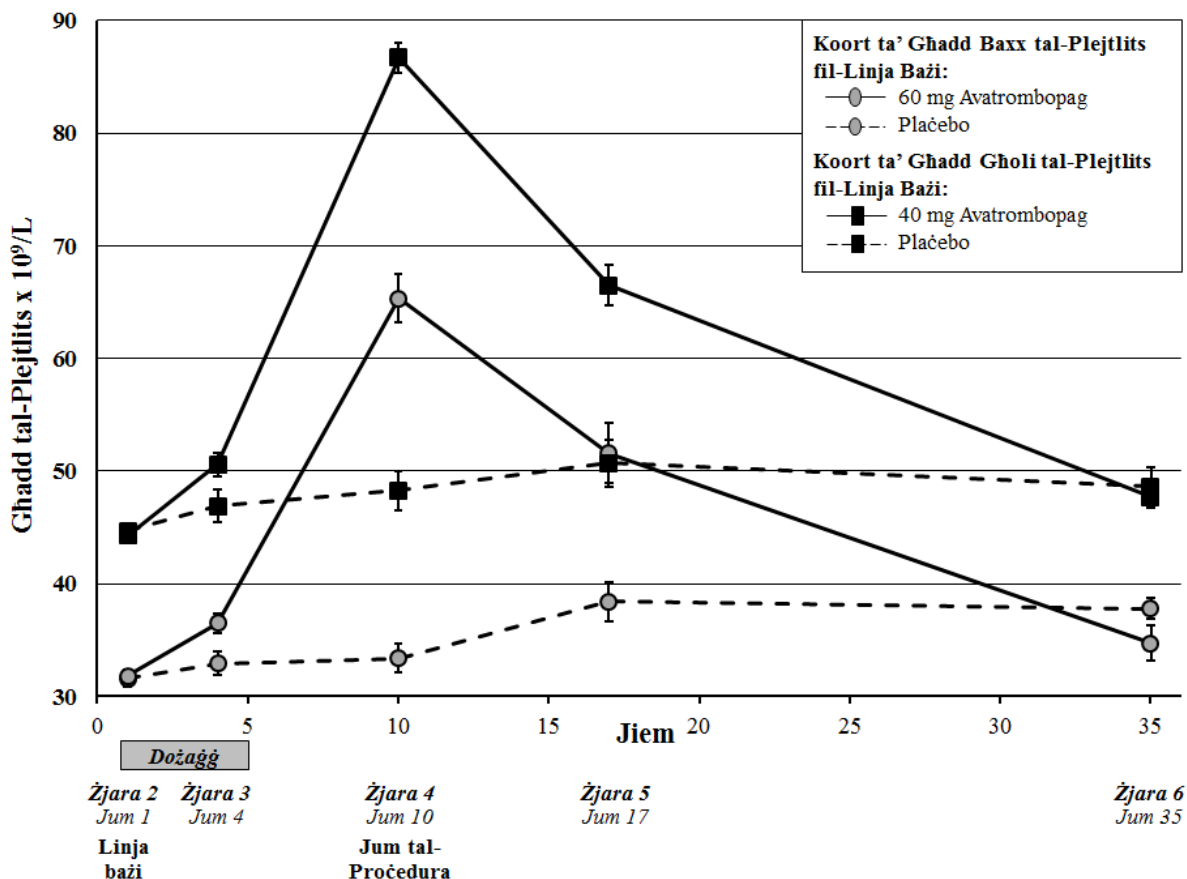
a 95% intervall ta' kunfidenza minn żewġ naħat ibbażat fuq approssimazzjoni normali.

b Test Cochran-Mantel-Haenszel.

c Test Rank Sum ta' Wilcoxon.

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

Figura 1: L-ghadd medju tal-plejtlits (+/- żball standard) skont il-jiem mill-bidu tad-dożaġġ skont il-koort tal-ghadd 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' Fażi 3 miġbura (ADAPT-1 u ADAPT-2). Il-proporzjon ta' individwi li ma kinux jehtiegu trasfużjoni tal-plejtlits jew kwalunkwe proċedura ta' salvataġġ għal hrug ta' demm ġeneralment 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' Fażi 3, b'aktar minn ċentru wieħed, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo (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 kirurġika tal-milsa, l-ghadd tal-plejtlits fil-linja bażi (≤ 15 jew $> 15 \times 10^9/L$), u l-użu ta' prodotti mediċinali għal tromboċitopenija immuni kronika fl-istess hin, u mbagħad kienu magħżula b'mod każwali (2:1) biex jirċievu avatrombopag jew plaċebo 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 ≥ 3 terapiji għal ITP fil-passat u 29% tal-pazjenti bil-plaċebo 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 ($14.1 [8.6] \times 10^9/L$ u $12.7 [7.8] \times 10^9/L$, 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 ġimgha għal pazjenti ttrattati b'avatrombopag u 6 ġimghat għal pazjenti ttrattati bil-plaċebo. Ir-riżultat primarju tal-effikaċja f'din il-prova kien in-numru kumulattiv ta' ġimghat li fihom l-għadd tal-plejtlits kien ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul il-perjodu ta' trattament ta' 6 xhur fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ. Pazjenti ttrattati b'avatrombopag kellhom tul ta' żmien li fih l-għadd tal-plejtlits kien $\geq 50 \times 10^9/L$ fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ itwal minn dawk li rċievew il-plaċebo (medjan 12.4 [0, 25] kontra 0 [0, 2] ġimghat, rispettivament, $p < 0.0001$) (ara Tabella 6).

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

Riżultat primarju tal-effikaċja	Avatrombopag (n = 32)	Plaċebo (n = 17)
Numru kumulattiv ta' ġimghat b'rispons tal-plejtlits*		
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' ġimghat ta' rispons tal-plejtlits kien definit bħala in-numru totali ta' ġimghat li fihom l-għadd tal-plejtlits kien ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul 6 xhur ta' trattament fin-nuqqas ta' terapija ta' salvataġġ.

Barra minn hekk, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' trattament b'avatrombopag kellhom għadd tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ 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 ftit individwi kienu qed jirċievu prodotti mediċinali għal ITP fl-istess hin fil-linja bażi, proporzjon akbar ta' pazjenti fil-grupp ta' trattament ta' avatrombopag kellhom tnaqqis fl-użu ta' prodotti mediċinali 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); $p = 0.1348$).

Studju dwar tromboċitopenija immuni persistenti jew kronika f'pazjenti pedjatriċi

L-effikaċja ta' Doptelet ġiet evalwata f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' ≥ 1 sa < 18-il sena bi tromboċitopenija immuni persistenti jew kronika fi prova fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollata bil-plaċebo. Fażi ta' trattament fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali ta' 12-il ġimgha (Fażi Ewlenija) ġiet segwita minn Fażi ta' Estensjoni mhux obligatorja li fiha l-pazjenti kollha rċievew avatrombopag.

Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom dijanjosi ta' ITP primarja għal ≥ 6 xhur u li kellhom rispons insuffiċjenti għal mill-inqas trattament preċedenti wiehded. L-istudju rreġistra 75 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali 3:1 avatrombopag: plaċebo fi 3 koorti ta' età: ≥ 12 sa < 18-il sena ($n = 29$); ≥ 6 sa < 12-il sena ($n = 28$); u ≥ 1 sa < 6 snin ($n = 18$).

Il-punt finali primarju kien rispons tal-plejtlits li jdum, definit bħala l-proporzjon ta' pazjenti li kisbu mill-inqas 6 minn 8 għadd ta' plejtlits fil-ġimgha ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ matul l-aħħar 8 ġimghat tal-Perjodu ta' Trattament ta' 12-il ġimgha fil-Fażi Ewlenija fin-nuqqas ta' medikazzjoni ta' salvataġġ.

Il-punt finali primarju alternattiv (analizzat bħala punt finali sekondarju) kien ir-rispons tal-plejtlits, definit bħala l-proporzjon ta' individwi li kisbu mill-inqas 2 valutazzjonijiet konsekuttivi tal-plejtlits ta' $\geq 50 \times 10^9/L$ fil-Fażi Ewlenija fin-nuqqas ta' medikazzjoni ta' salvataġġ.

Tabella 7: Rispons tal-Plejlits li Jdum u Rispons tal-Plejlits - Prova ta' Fażi 3 f'Pazjenti Pedjatriki b'ITP Persistenti jew Kronika

Punt Finali	Avatrombopag (n = 54)	Plaċebo (n = 21)
Rispons tal-plejlits li jdum, n% (primarju)		
Iva	15 (27.8)	0
Le	39 (72.2)	21 (100.0)
Differenza fil-proporzjon (avatrombopag – plaċebo) (CI ta' 95%)	27.8 (15.8, 39.7)	
Valur p ta' Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag vs. plaċebo)	p = 0.0077 ^a	
Rispons tal-plejlits, n% (primarju alternattiv)		
Iva	44 (81.5)	0
Le	10 (18.5)	21 (100.0)
Differenza fil-proporzjon (avatrombopag – plaċebo) (CI ta' 95%)	81.5 (71.1, 91.8)	
Valur p ta' Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag vs. plaċebo)	p < 0.0001 ^a	

^a Jindika valur p mit-Test Eżatt ta' Fisher, li ntuża minflok it-test Cochran-Mantel-Haenszel minhabba n-numru skars ta' persuni li rrispondew fl-istrata.

Nota: It-test Cochran-Mantel-Haenszel huwa aġġustat għall-koorti tal-età u l-għadd tal-plejlits fil-linja bażi.

Il-proporzjon ta' individwi li kellhom bżonn terapija ta' salvataġġ kien sinifikatament aktar baxx (p = 0.0008) fil-grupp ta' avatrombopag (7.4%) milli fil-grupp tal-plaċebo (42.9%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati 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 Tagħrif 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-ogħla esponiment 6 – 8 sigħat wara d-doża. Fi studju farmakokinetiku b'dożi 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 twettqu 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_{max}) jew l-estent (AUC) tal-esponiment għal avatrombopag. Madanakollu, kien hemm tnaqqis sinifikanti (b'madwar 50%) fil-varjabbiltà ta' avatrombopag AUC u C_{max} bejn u fl-individwi meta mogħti mal-ikel (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.5).

Interazzjoni mal-ikel

L-għoti 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-għoti 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* jissuggerixxu li avatrombopag jehel hafna mal-proteini tal-plazma 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 tissuggerixxi 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-għadd tal-plejtlits meta avatrombopag jinghata 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 8: Interazzjonijiet tal-medicina: Bidliet fil-farmakokinetiċi ta' avatrombopag fil-preżenza ta' prodott mediċinali mogħti fl-istess hin

Prodott mediċinali mogħti 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 _{0-inf}	C _{max}
Inibitur qawwi ta' CYP3A		
Itraconazole	1.37 (1.10, 1.72)	1.07 (0.86, 1.35)
Inibitur moderat ta' CYP3A u CYP2C9		
Fluconazole	2.16 (1.71, 2.72)	1.17 (0.96, 1.42)
Induttur moderat ta' CYP2C9 u qawwi ta' CYP3A		
Rifampin	0.57 (0.47, 0.62)	1.04 (0.88, 1.23)
Inibitur ta' P-gp		
Cyclosporine	0.83 (0.65, 1.04)	0.66 (0.54, 0.82)
P-gp u inibitur moderat ta' CYP3A		
Verapamil	1.61 (1.21, 2.15)	1.26 (0.96, 1.66)

* fl-istat fiss, ħlief 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-polyptide 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 8).

Avatrombopag mhuwiex substrat għal OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, u OAT3.

Eliminazzjoni

Ir-rotta predominanti tal-eliminazzjoni ta' avatrombopag hija permezz tal-ippurgar. Wara l-ghoti ta' doża waħda ta' 20 mg ¹⁴C-avatrombopag lil voluntiera rġiel b'saħħithom, 88% tad-doża giet 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-doża approvata l-aktar baxxa) sa 80 mg (1.3 darbiet tal-ogħla doża rakkomandata).

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni tal-koncentrazzjonijiet ta' avatrombopag fil-plażma minn provi 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' ≥ 65 sena, rispettivament, issuġġerit 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 provi 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-kliwi

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-kliwi 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-kliwi ħafif u moderat ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ mL/min}$, Cockcroft-Gault).

Il-farmakokinetiċi u l-farmakodinamiċi ta' avatrombopag ma ġewx investigati f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever ($\text{CrCL} < 30 \text{ mL/min}$, Cockcroft-Gault), inklużi pazjenti li kienu jehtiegu emodjalizi.

Indeboliment tal-fwied

Analizi 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-Faži 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 alkoħolika (n = 45) u mard tal-fwied alkoħoliku (n = 49) fl-istudji piviali ta' Faži 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 Ċ 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 bħala mudell shih tal-effetti avversi potenzjali relatati ma' židiet fl-għadd tal-plejtlits minhabba avatrombopag fil-bnedmin.

Fi provi mhux kliniċi, l-effetti deħru 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.

Karċinogeneżi

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

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

Tossikoloġija u/jew farmakoloġija tal-annimali

Fi studji tat-tossiċità ta' doži ripetuti ta' 4 ġimgħat 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-ġħoti 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 oghla mill-esponimenti fi bnedmin fid-doża rakkomandata massima għall-bnedmin (MRHD, maximum recommended human dose).

Tossiċità 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 ireddegħu wara għoti orali ta' avatrombopag immarkat bħala 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'annimali frieħ

Fi studju dwar it-tossikoloġija fil-frieħ ta' 10 ġimgħat fil-firien, avatrombopag ngħata b'dożi 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'dożi sa 300 mg/kg/jum. Fl-istonku, id-deġenerazzjoni dipendenti mid-doża, iperplażja riġenerattiva u atrofiya tal-epitelju glandulari seħew 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 frieħ 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 Inkompatibbiltajiet

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-igijiet 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 Ġunju 2019
Data tal-aħħar tiġdid: 09 Frar 2024

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>.

ANNESS 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)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
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 ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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.

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' farmakovigilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- 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 (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS 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

Pillola miksija b'rita

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. PREKAWZZJONIJIET 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 MEDICINALI

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina 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-medicina 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 kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Doptelet u għalxiex jintuża

Doptelet fih sustanza attiva msejha avatrombopag. Huwa jagħmel parti minn grupp ta' medicini msejha agonisti tar-ricettur ta' trombopoietin.

Doptelet jintuża 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 jintuża 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-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6). Jekk m'intix ċert, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Doptelet.

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

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

- kellek toqghod fis-sodda għal żmien twil
- għandek kanċer
- qed tiehu 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, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tiehu Doptelet.

Testijiet tad-dem għall-ghadd tal-plejtlits

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

Testijiet biex jiġi ċċekkja il-mudullun tiegħek

F'persuni li għandhom problemi bil-mudullun, mediċini bħal Doptelet jistgħu jagħmlu l-problemi aghar. Sinjali ta' bidliet fil-mudullun jistgħu jiġu osservati bħala riżultati anormali fit-testijiet tad-dem 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 tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Jekk qed tiehu mediċini oħra għal ITP jista' ikkollok bżonn tiehu doża aktar baxxa jew tieqaf tohodhom waqt li tkun qed tiehu Doptelet.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu 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 tiehu Doptelet. Din il-mediċina tista' tgħaddi għal ġol-ħalib tas-sider. It-tabib tiegħek se jgħinek tiddeċiedi jekk il-benefiċċju tat-treddigh hux akbar minn kwalunkwe riskji possibbli għat-tarbija tiegħek waqt li qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Doptelet mhux mistenni li jaffettwa l-hila tiegħek li ssuq, tuża rota jew tuża l-ghodda 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 tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Doptelet

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

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

Jekk għandek ITP 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 skedat 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-ispiżjar tiegħek se jgħidlek kemm-il pillola għandek tiehu u meta għandek toħodhom.

Jekk għandek ITP kronika

- Id-doża tal-bidu rakkomandata tas-soltu hi ta' 20 mg (pillola waħda) kuljum. Jekk qed tiehu ċertu medicini oħra jista' jkollok bżonn doża tal-bidu differenti
- It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek toħodhom.
- 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-medicina

- 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-ispiżjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek toħodhom.

Jekk għandek ITP kronika

- It-tabib jew l-ispiżjar tiegħek se jgħidlek kemm għandek tiehu pilloli u meta għandek toħodhom.

Jekk tiehu Doptelet aktar milli suppost

- Kellem tabib jew spiżjar 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-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 nefha
- ugħigh fl-għadam
- ugħigh fil-muskoli
- deni

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

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu nefha 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 b'ITP 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-żaq, gass diġestiv/gass
- sturdament, skonfort fir-ras, emigranja
- nuqqas ta' aptit
- dgħufija
- tinfarag
- raxx tal-ġilda, ħakk, akne, tikek ħomor fuq il-ġilda
- sensazzjoni ta' tmemnim, tingiż jew tiriżi, 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 titbengel jew johroglok id-demmm (plejtlits baxxi)

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

- zieda ta' xaħam (kolesterol, trigliċeridi)
- 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-demmm ħomor (anemija)
- zieda jew tnaqqis fin-numru ta' plejtlits

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

- ħmura, nefħa u wġiħ ta' vina kkawżati minn embolu tad-demmm
- uġiħ, nefħa u sensitività f'wahda minn riġlejk (normalment il-pexxul) b'gilda shuna 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 jidjieu (vażokozizzjoni)
- qtugħ ta' nifs għal għarrieda, speċjalment meta jkun akkumpanjat minn uġiħ qawwi fis-sider u/jew teħid ta' nifs mgħaġġel, li jistgħu jkunu sinjali ta' embolu tad-demmm fil-pulmun.
- imblokk jew tidjieu tal-vina li tieħu d-demmm għall-fwied
- puplesija jew puplesija żgħira
- attakk ta' qalb
- rata ta' taħbit tal-qalb irregolari
- murliti
- dilatazzjoni tal-vini tar-rektum
- infjammazzjoni (nefħa) u infezzjoni tal-immieher, 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-ġisem (deidratazzjoni)
- zieda fl-aptit, ġuħ
- bidliet fil-burdata
- mod ta' ħsieb mhux normali
- bidliet fis-sens tat-togħma, xamm, smiħ, vista
- problemi fl-ghajnejn, inkluż irritazzjoni, skonfort, ħakk, nefħa, dmugħ, sensitività għad-dawl, vista mċajpra, indeboliment tal-vista, telf tal-vista
- uġiħ fil-widnejn
- zieda fis-sensittività għal hsejjes ta' kuljum
- tisgħol id-demmm
- kongestjoni fl-immieher
- uġiħ, skonfort jew nefħa fiż-żaqq
- stitikezza
- titfewwaq
- rifluss ta' aċidu
- sensazzjoni ta' ħruq jew tingiż fil-ħalq
- tirziħ fil-ħalq, ilsien minfuħ, problemi fl-ilsien
- tirziħ
- telf ta' xagħar
- bżieža mimlija materja fuq il-gilda
- gilda xotta
- tbajja' vjola skuri fuq il-gilda (tnixxija tad-demmm mill-vini/arterji, tbengil)
- għaraq eċċessiv
- bidliet fil-kulur tal-gilda
- raxx bil-ħakk
- irritazzjoni tal-gilda
- anormalità ta' ġog
- bughawwieġ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli
- demmm fl-awrina
- mestrwazzjoni bi ħruġ ta' demmm eċċessiv
- uġiħ fil-beżżula
- uġiħ fis-sider
- uġiħ
- nefħa fir-riġlejn jew fid-dirgħajn.

Effetti sekundarji mhux komuni, li jistghu jiġu osservati fit-testijiet tad-demmi

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

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

- reazzjonijiet allergiċi li jinkludu nefha fil-wiċċ, ilsien minfuħ, u bidliet fil-ġilda bħal raxx u ħakk

Rappurtar tal-effetti sekundarji

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

5. Kif taħzen 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 ħażna speċjali.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

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-ohra 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 (pilloli) 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-ohra.

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)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
L-Iżvezja

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' .

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