

## **ANEXO I**

### **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Doptelet 20 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 120,8 mg de monohidrato de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, de cor amarela clara, com 7,6 mm, com a gravação «AVA» num dos lados e «20» no outro.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Doptelet é indicado para o tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença hepática crónica, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo.

Doptelet é indicado para o tratamento da trombocitopenia imune (PTI) primária crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas).

### **4.2 Posologia e modo de administração**

#### Posologia

O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas e permanecer sob a supervisão do mesmo. Doptelet deve ser tomado à mesma hora do dia (p. ex., de manhã ou à noite) com alimentos, incluindo quando a dose é tomada menos de uma vez por dia.

#### Doença hepática crónica

Obtenha uma contagem de plaquetas antes da administração da terapêutica com Doptelet e no dia de um procedimento, de forma a garantir um aumento adequado no número de plaquetas e não um aumento inesperadamente elevado no número de plaquetas nas populações de doentes especificadas nas secções 4.4 e 4.5.

A dose diária recomendada de avatrombopag baseia-se no número de plaquetas do doente (ver Tabela 1). A posologia deverá começar 10 a 13 dias antes o procedimento planeado. O doente deverá ser submetido ao procedimento 5 a 8 dias após a última dose de avatrombopag.

**Tabela 1: Recomendação da dose diária para o avatrombopag**

Contagem de Plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	Dose 1x/dia	Duração da dose
< 40	60 mg (três comprimidos de 20 mg)	5 dias
$\geq 40$ a < 50	40 mg (dois comprimidos de 20 mg)	5 dias

*Duração do tratamento*

Devido a informação limitada, o avatrombopag não deve ser tomado por mais de 5 dias.

*Doses em falta*

Em caso de falha de uma dose, esta deverá ser tomada assim que se lembrar. Não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose em falta. A dose seguinte deverá ser tomada à hora normal no dia seguinte.

*Trombocitopenia imune crónica*

Utilize a dose mais baixa de Doptelet necessária para atingir e manter uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ , conforme necessário para reduzir o risco de hemorragia. Não utilize avatrombopag para normalizar a contagem de plaquetas. Em ensaios clínicos, as contagens de plaquetas aumentaram geralmente no período de 1 semana depois de se iniciar o avatrombopag e diminuíram no período de 1 a 2 semanas após a descontinuação.

*Regime da dose inicial*

A dose inicial recomendada de Doptelet é de 20 mg (1 comprimido) uma vez por dia com alimentos.

*Monitorização e ajuste da dose*

Depois de se iniciar a terapêutica, deve avaliar-se a contagem de plaquetas, pelo menos, semanalmente até se atingir uma contagem de plaquetas estável  $\geq 50 \times 10^9/l$  e  $\leq 150 \times 10^9/l$ . Deve efetuar-se uma monitorização da contagem de plaquetas duas vezes por semana durante as primeiras semanas de terapêutica em doentes que estejam a receber avatrombopag apenas uma ou duas vezes por semana. Deve efetuar-se também uma monitorização duas vezes por semana depois de se proceder a ajustes da dose durante o tratamento.

Devido ao potencial risco de obter uma contagem de plaquetas acima dos  $400 \times 10^9/l$  nas primeiras semanas de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar quaisquer sinais ou sintomas de trombocitose. Depois de se ter atingido uma contagem de plaquetas estável, deve efetuar-se uma contagem de plaquetas, pelo menos, uma vez por mês. Após a descontinuação do avatrombopag, devem efetuar-se contagens de plaquetas semanalmente durante, pelo menos, 4 semanas.

Os ajustes da dose (ver Tabela 2 e Tabela 3) baseiam-se na resposta da contagem de plaquetas. Não exceder uma dose diária de 40 mg (2 comprimidos).

**Tabela 2: Ajustes da dose de avatrombopag em doentes com trombocitopenia imune primária crónica**

Contagem de plaquetas ( $\times 10^9/l$ )	Ajuste da dose ou ação
< 50 após pelo menos 2 semanas de tratamento com avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aumentar <i>um nível de dose</i> de acordo com a Tabela 3.</li> <li>Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos deste regime e de quaisquer ajustes da dose subsequentes.</li> </ul>
> 150 e $\leq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diminuir <i>um nível de dose</i> de acordo com a Tabela 3.</li> <li>Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos deste regime e de quaisquer ajustes da dose subsequentes.</li> </ul>
> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>Parar o avatrombopag.</li> <li>Aumentar a monitorização das plaquetas para duas vezes por semana.</li> <li>Quando a contagem de plaquetas é inferior a <math>100 \times 10^9/l</math>, diminuir <i>um nível de dose</i> de acordo com a Tabela 3 e reiniciar a terapêutica.</li> </ul>
< 50 após 4 semanas de avatrombopag 40 mg uma vez por dia	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar o avatrombopag.</li> </ul>
> 250 após 2 semanas de avatrombopag 20 mg uma vez por semana	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descontinuar o avatrombopag.</li> </ul>

**Tabela 3: Níveis de doses de avatrombopag para titulação em doentes com trombocitopenia imune primária crónica**

Dose <sup>‡</sup>	Nível de dose
40 mg uma vez por dia	6
40 mg três vezes por semana <i>E</i> 20 mg nos restantes quatro dias de cada semana	5
<b>20 mg uma vez por dia*</b>	<b>4</b>
20 mg três vezes por semana	3
20 mg duas vezes por semana <i>OU</i> 40 mg uma vez por semana	2
20 mg uma vez por semana	1

\* Regime inicial da dose para todos os doentes, *exceto* aqueles que estejam a tomar *indutores duplos moderados ou fortes* ou *inibidores duplos moderados ou fortes* da CYP2C9 e CYP3A4/5 ou da CYP2C9 isoladamente.

<sup>‡</sup> Os doentes que estejam a tomar avatrombopag com uma frequência inferior a uma vez por dia devem tomar o medicamento de uma forma consistente de semana para semana.

Nível de dose 3: três dias não consecutivos por semana, p. ex., segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira

Nível de dose 2: dois dias não consecutivos por semana, p. ex., segunda-feira e sexta-feira

Nível de dose 1: o mesmo dia da semana todas as semanas, p. ex., segunda-feira

No caso de uma dose omitida, os doentes devem tomar a dose omitida de avatrombopag assim que se lembrarem. Os doentes não devem tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose omitida e devem tomar a dose seguinte de acordo com o regime atual.

O avatrombopag pode ser administrado concomitantemente com outros medicamentos para a PTI. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas ao associar o avatrombopag com outros medicamentos para o tratamento da PTI primária, de modo a evitar contagens de plaquetas fora do intervalo recomendado e para determinar se a dose de cada medicamento deve ser reduzida.

#### *Descontinuação*

Descontinuar o avatrombopag se a contagem de plaquetas não aumentar para  $\geq 50 \times 10^9/l$  após 4 semanas de administração da dose máxima de 40 mg uma vez por dia. Descontinuar Doptelet se a contagem de plaquetas for superior a  $250 \times 10^9/l$  após 2 semanas de administração de 20 mg uma vez por semana.

*Dose recomendada com indutores ou inibidores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 concomitantes ou da CYP2C9 isoladamente, em doentes com trombocitopenia imune crónica*

As doses iniciais recomendadas de avatrombopag em doentes com trombocitopenia imune crónica a receber medicamentos concomitantes estão resumidos na Tabela 4.

**Tabela 4: Dose inicial recomendada de avatrombopag em doentes com trombocitopenia imune primária crónica com base na medicamentos concomitante**

Medicamentos concomitantes	Dose inicial recomendada
Inibidores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 ou da CYP2C9 isoladamente (p. ex., fluconazol)	20 mg (1 comprimido) três vezes por semana
Indutores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 ou da CYP2C9 isoladamente (p. ex., rifampicina, enzalutamida)	40 mg (2 comprimidos) uma vez por dia

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Não é necessário ajuste da dose para doentes com idade igual ou superior a 65 anos (ver secção 5.2).

##### *Compromisso renal*

O avatrombopag não é excretado por via renal, logo não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O avatrombopag não foi estudado em doentes com compromisso renal grave (ver secção 5.2).

##### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) a moderado (Child-Pugh classe B).

Devido à limitada informação disponível, a segurança e eficácia de avatrombopag em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C, Índice de MELD > 24) não foram estabelecidas (ver secção 4.4). Não é esperado ajuste da dose para estes doentes. A terapêutica com avatrombopag só deverá iniciar-se em doentes com compromisso hepático grave se o benefício esperado for superior aos riscos esperados (ver secções 4.4 e 5.2).

##### *Afeções médicas coexistentes*

Dada a existência limitada de informação ou à sua ausência, a segurança e eficácia do avatrombopag em doentes adultos com PTI crónica e com o vírus da imunodeficiência humana [VIH], vírus da hepatite C [VHC] ou indivíduos com diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico, hepatite aguda, hepatite crónica ativa, cirrose, doença linfoproliferativa, doenças mieloproliferativas, leucemia, mielodisplasia (MDS), doença maligna concomitante e doença cardiovascular significativa (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva de grau III/IV, fibrilhação auricular, estado pós-bypass da artéria coronária ou pós-colocação de *stent*) não foram estabelecidas.

##### População pediátrica

A segurança e eficácia de avatrombopag em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Os dados atualmente disponíveis para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano e inferior a 18 anos encontram-se descritos nas secções 4.8 e 5.1.

##### *Polimorfismos de perda de função da CYP2C9*

A exposição ao avatrombopag poderá aumentar em doentes com polimorfismos de perda de função da CYP2C9\*2 e da CYP2C9\*3. Os participantes saudáveis (n = 2) que eram homozigóticos para estas mutações (metabolizadores fracos) tinham uma exposição aproximadamente 2 vezes superior em comparação com os participantes com CYP2C9 do tipo selvagem.

## Modo de administração

Doptelet destina-se a uso por via oral e os comprimidos deverão ser tomados com alimentos (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Episódios trombóticos/tromboembólicos

Os doentes com doença hepática crónica estão em maior risco de episódios tromboembólicos. Foi notificada trombose da veia porta numa maior frequência em doentes com doença hepática crónica que tinham números de plaquetas  $> 200 \times 10^9/l$  a receberem um agonista do recetor de trombopoetina (ver secção 4.8). Em doentes com trombocitopenia imune crónica, ocorreram acontecimentos tromboembólicos (arteriais ou venosos) em 7% (9/128) dos doentes que estavam a receber avatrombopag (ver secção 4.8).

Doptelet não foi estudado em doentes com episódios tromboembólicos anteriores. Considerar o possível aumento de risco trombótico quando administrar Doptelet a doentes com fatores de risco para tromboembolia conhecidos, incluindo, entre outros, condições protrombóticas genéticas (p. ex. Fator V Leiden, Protrombina 20210A, deficiência de antitrombina ou deficiência de proteína C ou S), fatores de risco adquiridos (p. ex. síndrome antifosfolípídica), idade avançada, doentes com períodos prolongados de imobilização, doenças malignas, contraceptivos e terapêutica hormonal de substituição, cirurgia/traumatismo, obesidade e tabagismo. Doptelet não deve ser administrado a doentes com doença hepática crónica ou trombocitopenia imune crónica numa tentativa de normalizar o número de plaquetas.

#### Prolongamento de QTc com medicamentos concomitantes

Doptelet não prolongou o intervalo QT numa extensão clinicamente relevante com exposições similares às que foram atingidas com as doses de 40 mg e 60 mg. Não se preveem efeitos de prolongamento do QTc médio  $> 20$  ms com o regime posológico terapêutico mais elevado recomendado com base na análise dos dados de ensaios clínicos agrupados em doentes com doença hepática crónica. Contudo, deve exercer-se precaução ao administrar Doptelet concomitantemente com inibidores duplos moderados ou fortes da CYP3A4/5 e CYP2C9, ou com inibidores moderados ou fortes da CYP2C9, uma vez que estes medicamentos podem aumentar as exposições do avatrombopag. Também tem de se tomar precaução em doentes com polimorfismos de perda de função da CYP2C9, já que estes podem aumentar a exposição ao avatrombopag.

#### Reocorrência de trombocitopenia e hemorragia após a cessação do tratamento em doentes com trombocitopenia imune crónica

É provável que haja uma reocorrência de trombocitopenia em doentes com PTI quando da descontinuação do tratamento com avatrombopag. Após a descontinuação do avatrombopag, na maioria dos doentes, as contagens de plaquetas voltam aos níveis de início do estudo no período de 2 semanas, o que aumenta o risco de hemorragia e, em alguns casos, poderá levar a hemorragia. Existe um risco acrescido de hemorragia se o tratamento com avatrombopag for descontinuado na presença de agentes anticoagulantes ou antiplaquetários. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a uma diminuição da contagem de plaquetas e controlados medicamente para evitar uma hemorragia quando da descontinuação do tratamento com avatrombopag. Se o tratamento com avatrombopag for descontinuado, recomenda-se que o tratamento da PTI seja reiniciado de acordo com as diretrizes de tratamentos correntes. O controlo médico adicional poderá incluir a cessação da terapêutica anticoagulante e/ou antiplaquetária, reversão da anticoagulação ou suporte plaquetário.

### Aumento da reticulina na medula óssea

Pensa-se que o aumento da reticulina na medula óssea seja o resultado da estimulação dos recetores da trombopoetina (TPO), o que leva a um aumento do número de megacariócitos na medula óssea, que por sua vez poderá subsequentemente libertar citocinas. As alterações morfológicas nas células do sangue periférico poderão sugerir um aumento da reticulina, podendo ser detetado através de uma biopsia da medula óssea. Por conseguinte, recomendam-se exames para despiste de anomalias da morfologia celular utilizando esfregaços de sangue periférico e um hemograma completo (CBC) antes e durante o tratamento com avatrombopag.

Caso se observe uma perda de eficácia e um esfregaço de sangue periférico anormal nos doentes, deve descontinuar-se a administração de avatrombopag, proceder-se a um exame físico e considerar-se uma biopsia da medula óssea com coloração apropriada para a reticulina. Se disponível, deve fazer-se uma comparação com uma biopsia da medula óssea anterior. Caso se mantenha a eficácia e se observe um esfregaço de sangue periférico anormal nos doentes, o médico deve seguir um critério clínico apropriado, incluindo considerar a realização de uma biopsia da medula óssea e reavaliar o risco-benefício do avatrombopag, assim como opções alternativas de tratamento da PTI.

### Progressão de uma síndrome mielodisplásica (SMD) existente

A eficácia e segurança de Doptelet não foram estabelecidas para o tratamento da trombocitopenia devida a SMD. Doptelet não deve ser utilizado fora do contexto dos ensaios clínicos para o tratamento da trombocitopenia devida a SMD.

Existe uma preocupação teórica de que os agonistas do recetor da trombopoietina (R-TPO) poderão estimular a progressão de doenças malignas hematológicas existentes como a SMD. Os agonistas do R-TPO são fatores de crescimento que levam à expansão e diferenciação das células progenitoras trombopoieticas e à produção de plaquetas. O R-TPO é predominantemente expresso na superfície das células da linhagem mieloide.

O diagnóstico da PTI em doentes adultos e idosos deverá ter sido confirmado por exclusão de outras entidades clínicas que se caracterizam por trombocitopenia, em particular, tem de se excluir o diagnóstico de SMD. Deverá considerar-se efetuar um aspirado e biopsia de medula óssea no decorrer da doença e do tratamento, em particular em doentes com mais de 60 anos de idade, naqueles com sintomas sistémicos ou com sinais anormais, tais como um aumento de células blásticas no sangue periférico.

### Compromisso hepático grave

Existe informação limitada sobre a utilização de avatrombopag em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C, Índice de MELD > 24). O avatrombopag só deverá ser usado nestes doentes quando o benefício esperado for superior aos riscos esperados (ver secções 4.2 e 5.2).

Os doentes com insuficiência hepática grave deverão ser apoiados em linha com a prática clínica, através da monitorização apertada de sinais iniciais de agravamento ou de novo início de encefalopatia hepática, ascites e tendência trombótica ou hemorrágica, através da monitorização de testes de função hepática, testes usados para avaliação do estado de coagulação e através de exames imagiológicos da vasculatura portal, conforme necessário.

Os doentes com doença hepática Child-Pugh classe C que estejam a tomar avatrombopag antes de um procedimento invasivo deverão ser examinados no dia do procedimento em relação a um aumento inesperadamente elevado no número de plaquetas.

### Utilização em doentes com doença hepática crónica a serem submetidos a procedimentos invasivos

O objetivo do tratamento com Doptelet é aumentar o número de plaquetas. Embora o perfil de benefício-risco para procedimentos que não foram incluídos especificamente em ensaios clínicos seja provavelmente comparável, a eficácia e segurança de avatrombopag não foram estabelecidas em cirurgias major, como laparotomia, toracotomia, cirurgia de coração aberto, craniotomia ou excisão de órgãos.

### Retratamento em doentes com doença hepática crónica submetidos a procedimentos invasivos

Existe informação limitada sobre a utilização de avatrombopag em doentes anteriormente expostos a avatrombopag.

### Coadministração com preparações de interferão

É conhecido que as preparações de interferão reduzem o número de plaquetas, logo, tal deverá ser tido em consideração na coadministração de avatrombopag com preparações de interferão.

### Lactose

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, carência de lactase ou máabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Inibidores da P-gp

A utilização concomitante de avatrombopag com inibidores de P-gp resultou em alterações na exposição que não foram clinicamente significativas. Não é recomendado ajuste da dose (ver secção 5.2).

### Inibidores de CYP3A4/5 e CYP2C9

A utilização concomitante de avatrombopag com inibidores duplos moderados ou fortes da CYP3A4/5 e CYP2C9 (p. ex., fluconazol) aumenta a exposição ao avatrombopag. Prevê-se que a utilização concomitante de avatrombopag com inibidores moderados ou fortes da CYP2C9 aumente a exposição ao avatrombopag.

### Doença hepática crónica

Não é esperado que o aumento na exposição ao avatrombopag tenha um efeito clinicamente importante no número de plaquetas devido à duração de tratamento de 5 dias e não é recomendado o ajuste da dose. No entanto, estes doentes deverão ser avaliados no dia do procedimento em relação a um aumento inesperadamente elevado no número de plaquetas (ver secção 4.2 e 5.2).

### Trombocitopenia imune crónica

Reduzir a dose inicial de avatrombopag quando utilizado concomitantemente com um inibidor duplo moderado ou forte da CYP2C9 e CYP3A4/5 (ver Tabela 4 e secção 4.2). Deve também considerar-se uma redução da dose inicial em doentes que estejam a receber um inibidor moderado ou forte da CYP2C9.

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas e a dose de avatrombopag ajustada, conforme necessário, em doentes que estejam a iniciar inibidores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 ou inibidores moderados ou fortes da CYP2C9, enquanto estiverem a receber avatrombopag (ver Tabela 2, Tabela 3 e secção 4.2).



### Indutores da CYP3A4/5 e CYP2C9

A utilização concomitante de indutores duplos moderados ou fortes da CYP3A4/5 e CYP2C9 (p. ex., rifampicina, enzalutamida) reduz a exposição ao avatrombopag e poderá resultar num efeito diminuído no número de plaquetas. Prevê-se que a utilização concomitante de avatrombopag com indutores moderados ou fortes da CYP2C9 reduza a exposição ao avatrombopag.

### Doença hepática crónica

Não se prevê que uma diminuição da exposição ao avatrombopag tenha um efeito clinicamente importante nas contagens de plaquetas devido à duração de tratamento de 5 dias. Não se recomenda um ajuste da dose (ver secção 5.2).

### Trombocitopenia imune crónica

Aumentar a dose inicial recomendada de Doptelet quando utilizado concomitantemente com um indutor duplo moderado ou forte da CYP2C9 e CYP3A4/5 (ver Tabela 4 e secção 4.2). Deve considerar-se também um aumento da dose inicial em doentes que estejam a receber um indutor moderado ou forte da CYP2C9.

As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas e a dose ajustada, conforme necessário, em doentes que estejam a iniciar indutores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 ou indutores moderados ou fortes da CYP2C9, enquanto estiverem a receber avatrombopag (ver Tabela 2, Tabela 3 e secção 4.2).

### Medicamentos para o tratamento da PTI

Os medicamentos utilizados no tratamento da PTI em associação com o avatrombopag em ensaios clínicos incluíram corticosteroides, danazol, dapsona e imunoglobulinas intravenosas (IVIg). As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas quando se associa o avatrombopag com outros medicamentos para o tratamento da PTI, de modo a evitar contagens de plaquetas fora do intervalo recomendado.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de avatrombopag em mulheres grávidas é limitada ou inexistente. Os estudos em animais são insuficientes no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Doptelet não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

### Amamentação

Não existem dados sobre a presença de avatrombopag no leite humano, efeitos na criança lactente ou efeitos na produção de leite. Desconhece-se se o avatrombopag ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. O avatrombopag esteve presente no leite de ratos a amamentar, ver secção 5.3. Não pode ser excluído um risco para o lactente. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Doptelet tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

### Fertilidade

O efeito de avatrombopag na fertilidade humana não foi estabelecido, não sendo possível excluir-se um risco. Em estudos animais, o avatrombopag não teve efeito na fertilidade masculina e feminina ou na embriogénese inicial em ratos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Doptelet sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

##### Doença hepática crónica

A segurança de avatrombopag foi avaliada em dois ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, ADAPT-1 e ADAPT-2, nos quais 430 doentes com doença hepática crónica e trombocitopenia receberam avatrombopag (n = 274) ou placebo (n = 156) e tiveram 1 avaliação de segurança pós-dose.

##### Trombocitopenia imune crónica

A segurança do avatrombopag em doentes adultos foi avaliada em três ensaios controlados e num ensaio não controlado que incluiu 161 doentes com trombocitopenia imune crónica. Os dados de segurança agrupados destes quatro ensaios incluem 128 doentes que foram expostos ao avatrombopag durante uma duração mediana de 29 semanas.

A segurança do avatrombopag em doentes pediátricos com  $\geq 1$  ano e  $< 18$  anos de idade com trombocitopenia persistente ou crónica foi avaliada num ensaio aleatorizado, controlado com placebo, com uma fase principal em dupla ocultação de 12 semanas, seguida de uma fase de extensão em regime aberto opcional, na qual os doentes podiam receber avatrombopag durante 2 anos. Os dados de segurança da fase principal do estudo incluem 54 doentes expostos a avatrombopag durante uma duração mediana de 12 semanas. O perfil de segurança global em doentes pediátricos tratados com avatrombopag foi comparável ao dos doentes adultos.

##### Tabela resumo das reações adversas

As reações adversas são classificadas por Termo Preferencial e Classe de Sistema de Órgãos, e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10\,000$  a  $< 1/1000$ ); muito raros ( $< 1/10\,000$ ); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

##### **População de estudo na doença hepática crónica**

<b>Classe de Sistema de Órgãos (Terminologia MedDRA*)</b>	<b>Frequente</b>	<b>Pouco frequente</b>	<b>Desconhecido</b>
Doenças do sangue e do sistema linfático		Anemia	
Doenças do sistema imunitário			Hipersensibilidade
Vasculopatias		Trombose da veia porta	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Dor óssea Mialgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga	Pirexia	

\* Dicionário médico de atividades regulamentares (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), versão 19.1.

## População de estudo na trombocitopenia imune primária crônica

<b>Classes de sistemas de órgãos Terminologia MedDRA*</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Furúnculo, tromboflebite séptica, infecção das vias aéreas superiores
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequentes	Mielofibrose
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Trombocitopenia, anemia, esplenomegalia
	Pouco frequentes	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperlipidemia, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Desidratação, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, deficiência de ferro
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Alterações de humor
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, desconforto na cabeça, enxaqueca, parestesia
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, distúrbio cognitivo, disgeusia, hipoestesia, distúrbio sensorial, ataque isquémico transitório
Afeções oculares	Pouco frequentes	Sensação ocular anormal, irritação ocular, prurido ocular, inchaço ocular, aumento da lacrimação, desconforto ocular, fotofobia, oclusão da artéria retinal, visão turva, compromisso visual
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Dor de ouvido, hiperacusia
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Pouco frequentes	Trombose venosa profunda, trombose da veia jugular, vasoconstrição
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Epistaxe, dispneia
	Pouco frequentes	Hemoptise, congestão nasal, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, diarreia, vômitos, dor na parte superior do abdômen, flatulência
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal, distensão abdominal, dor na parte inferior do abdômen, varizes anorretais, obstipação, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, glossodinia, hemorroidas, parestesia oral, edema da língua, distúrbio da língua
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Trombose da veia porta
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, acne, petéquias, prurido
	Pouco frequentes	Alopecia, pele seca, equimose, hiperidrose, distúrbio da pigmentação, erupção cutânea prurítica, hemorragia cutânea, irritação cutânea

<b>Classes de sistemas de órgãos Terminologia MedDRA*</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reação adversa</b>
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia, dor lombar, dor nas extremidades, mialgias, dor musculoesquelética
	Pouco frequentes	Artropatia, desconforto nos membros, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor torácica musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Hematuria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Menorragia, dor no mamilo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Astenia
	Pouco frequentes	Desconforto no peito, fome, dor, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da glicemia, aumento da contagem de plaquetas**, diminuição da glicemia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, diminuição da contagem de plaquetas, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gastrina no sangue
	Pouco frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da tensão arterial, batimento cardíaco irregular, aumento das enzimas hepáticas

\* Dicionário médico de atividades regulamentares (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), versão 19.1.

\*\* No ensaio clínico em doentes pediátricos, foi notificada trombocitose num doente durante a fase principal do estudo e num doente durante a fase de extensão em regime aberto.

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### Acontecimentos tromboembólicos

Nos ensaios clínicos ADAPT-1 e ADAPT-2 em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica, houve 1 episódio emergente do tratamento de trombose da veia porta num doente (n = 1/274 dos doentes que estavam a receber avatrombopag), que foi notificado 14 dias após o tratamento com Doptelet ter terminado. A reação adversa foi avaliada como não grave.

Nos quatro ensaios clínicos agrupados em doentes adultos com trombocitopenia imune crónica, foram observados acontecimentos tromboembólicos em 7% (9/128) dos doentes. O único acontecimento tromboembólico que ocorreu em mais de 1 doente foi o acidente vascular cerebral, que ocorreu em 1,6% (2/128). Em doentes pediátricos com trombocitopenia imune persistente ou crónica, ocorreram acontecimentos tromboembólicos em 1,4% (1/73) dos doentes a receber avatrombopag.

##### Trombocitopenia após a descontinuação do tratamento em doentes com trombocitopenia imune crónica

Nos 4 ensaios clínicos agrupados em doentes com trombocitopenia imune crónica, foram observadas diminuições transitórias das contagens de plaquetas para níveis inferiores aos níveis observados no início dos estudos após a descontinuação do tratamento em 8,6% (11/128) dos doentes tratados com avatrombopag.

##### Reações de hipersensibilidade

Reações de hipersensibilidade incluindo prurido, erupção cutânea, inchaço da face e inchaço da língua.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Não existe um antídoto específico para sobredosagem com avatrombopag. Em caso de ocorrência ou suspeita de sobredosagem, a dose de Doptelet deverá ser interrompida e o número de plaquetas deverá ser cuidadosamente monitorizado, pois o avatrombopag aumenta o número de plaquetas de uma forma dependente da dose.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hemorrágicos, outros hemostáticos sistêmicos, código ATC: B02BX08

#### Mecanismo de ação

O avatrombopag é um agonista do recetor de trombopoetina (TPO) de moléculas pequenas, ativo por via oral, que estimula a proliferação e diferenciação de megacariócitos das células progenitoras da medula óssea resultando numa maior produção de plaquetas. O avatrombopag não compete com o TPO para ligação ao recetor de TPO e tem um efeito aditivo com o TPO na produção de plaquetas.

#### Eficácia e segurança clínicas

##### *Estudos na doença hepática crónica*

A eficácia e segurança de avatrombopag para o tratamento de doentes adultos com doença hepática crónica e número de plaquetas  $< 50 \times 10^9/l$  que estejam previstos serem submetidos a um procedimento foram estudadas em 2 estudos de Fase 3 identicamente desenhados, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo (ADAPT-1 e ADAPT-2). Em cada estudo, os doentes foram atribuídos à coorte de número de plaquetas baixo na situação basal ( $< 40 \times 10^9/l$ ) ou coorte de número de plaquetas alto na situação basal ( $\geq 40$  a  $< 50 \times 10^9/l$ ) com base no número de plaquetas na situação basal. Os doentes foram então aleatorizados 2:1 para o avatrombopag ou placebo.

Os doentes na coorte de número de plaquetas baixo na situação basal receberam 60 mg de avatrombopag ou placebo correspondente uma vez por dia, durante 5 dias, e os doentes na coorte de número de plaquetas alto na situação basal receberam 40 mg de avatrombopag ou placebo correspondente uma vez por dia, durante 5 dias. Os doentes elegíveis foram agendados para serem submetidos ao procedimento (procedimentos de risco de hemorragia reduzido, como endoscopia ou colonoscopia (60,8%); risco de hemorragia moderado, como biopsia do fígado ou quimioembolização para a HCC (17,2%) ou risco de hemorragia elevado, como procedimentos dentários e ablação por radiofrequência (22,1%)) 5 a 8 dias após a última dose de tratamento. As populações de doentes foram semelhantes entre as coortes do número de plaquetas alto e baixo na situação basal e consistiram em 66% de indivíduos do sexo masculino e 35% do sexo feminino; mediana de idades de 58 anos e 61% brancos, 34% asiáticos e 3% negros. Um total de 24,8% dos doentes tinha  $\geq 65$  anos de idade, 4,6%  $\geq 75$  anos de idade e apenas 1 (0,2%) com  $\geq 85$  anos de idade. Os índices de MELD dos doentes variaram entre  $< 10$  (37,5%), 10 a 14 (46,3%) e de  $> 14$  a  $< 24$  (16,2%) e incluiu doentes com CTP Classe A (56,4%), Classe B (38,1%) e Classe C (5,6%).

No ADAPT-1, um total de 231 doentes foram aleatorizados; 149 doentes ao grupo de avatrombopag e 82 doentes ao grupo de placebo. Na coorte do número de plaquetas baixo na situação basal, o número de plaquetas médio na situação basal para o grupo tratado com avatrombopag foi de  $31,1 \times 10^9/l$  e para os doentes tratados com placebo foi de  $30,7 \times 10^9/l$ . Na coorte do número de plaquetas alto na situação basal, o número de plaquetas médio na situação basal para o grupo tratado com avatrombopag foi de  $44,3 \times 10^9/l$  e para os doentes tratados com placebo foi de  $44,9 \times 10^9/l$ .

No ADAPT-2, um total de 204 doentes foram aleatorizados; 128 doentes ao grupo de tratamento com avatrombopag e 76 doentes ao grupo de tratamento com placebo. Na coorte do número de plaquetas baixo na situação basal, o número de plaquetas médio na situação basal para o grupo tratado com avatrombopag foi de  $32,7 \times 10^9/l$  e para os doentes tratados com placebo foi de  $32,5 \times 10^9/l$ . Na coorte do número de plaquetas alto na situação basal, o número de plaquetas médio na situação basal para o grupo tratado com avatrombopag foi de  $44,3 \times 10^9/l$  e para os doentes tratados com placebo foi de  $44,5 \times 10^9/l$ .

Os respondedores foram definidos como doentes que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de emergência para a hemorragia após a aleatorização e até 7 dias após o procedimento agendado. Os resultados são apresentados na Tabela 5.

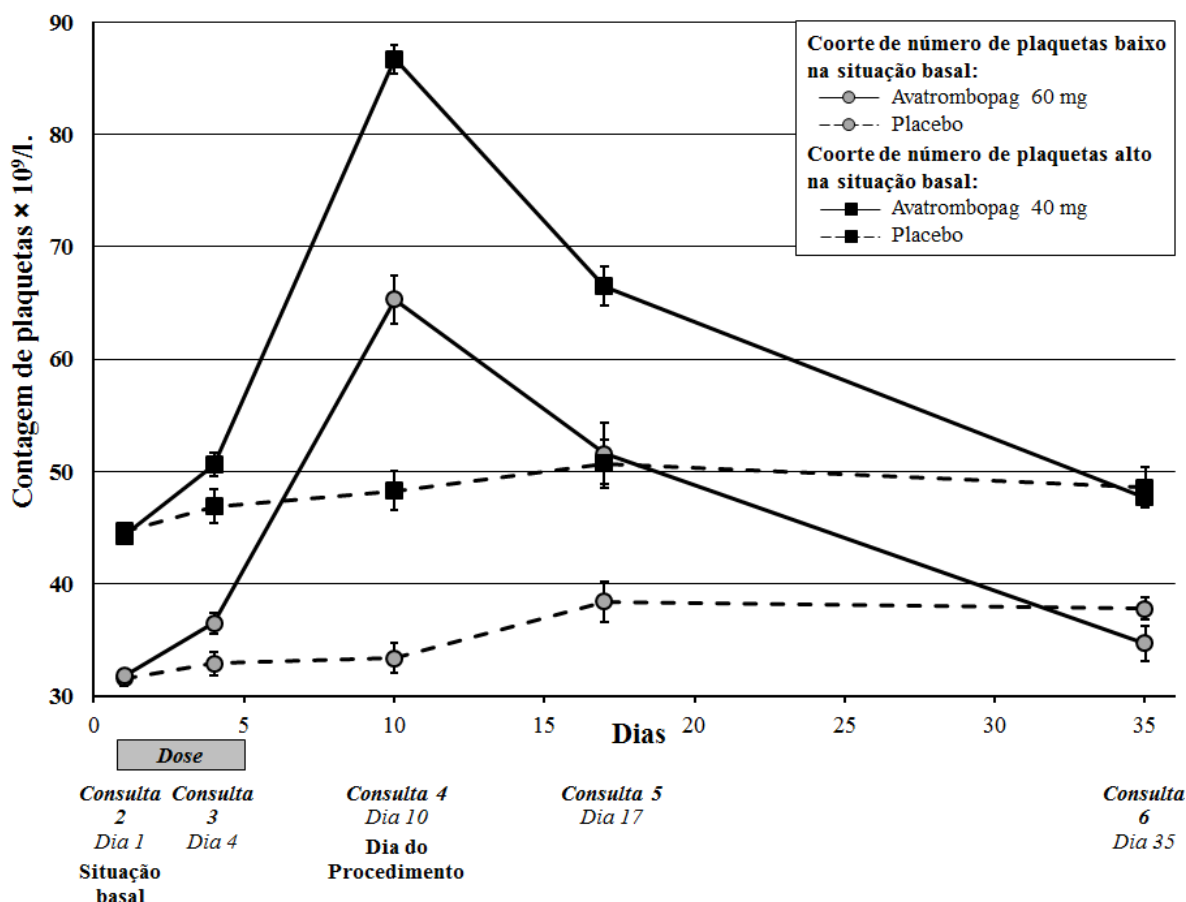
**Tabela 5: Resultados de eficácia por coorte de número de plaquetas na situação basal e grupo de tratamento - ADAPT-1 e ADAPT-2**

Coorte de número de plaquetas baixo na situação basal (< 40 × 10 <sup>9</sup> /l)				
Categoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Proporção de participantes que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou procedimento de emergência para a hemorragia				
Respondedores <i>IC de 95%<sup>a</sup></i>	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
Valor p <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0006	
Proporção de participantes que alcançaram um número de plaquetas ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /l no dia do procedimento				
Respondedores <i>IC de 95%<sup>a</sup></i>	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
Valor p <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Alteração no número de plaquetas desde a situação basal até ao dia do procedimento				
Média (DP) × 10 <sup>9</sup> /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediana × 10 <sup>9</sup> /l	0,5	28,3	0,5	28,0
Valor p <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	

Número de plaquetas alto na situação basal ( $\geq 40$ a $< 50 \times 10^9/l$ )				
Categoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Proporção de indivíduos que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou procedimento de emergência para a hemorragia				
Respondedores <i>IC de 95%<sup>a</sup></i>	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Valor p <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Proporção de participantes que alcançaram um número de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ no dia do procedimento				
Respondedores <i>IC de 95%<sup>a</sup></i>	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Valor p <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Alteração no número de plaquetas desde a situação basal até ao dia do procedimento				
Média (DP) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediana $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
Valor p <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
a Intervalo de confiança de 95% bilateral com base na aproximação normal. b Teste Cochran-Mantel-Haenszel. c Teste da soma dos postos de Wilcoxon.				

Foi observado um aumento medido no número de plaquetas em ambos os grupos de tratamento com avatrombopag ao longo do tempo, com início no Dia 4 pós-dose, que teve o pico no Dia 10-13 e que voltou depois para próximo dos valores da situação basal no Dia 35 (Figura 1), o número de plaquetas médio manteve-se superior a ou igual a  $50 \times 10^9/l$  no Dia 17 (Consulta 5).

**Figura 1: Número de plaquetas médio (+/- erro padrão) pelos dias desde o início da dose por coorte de número de plaquetas na situação basal e grupo de tratamento - ADAPT-1 e ADAPT-2 agrupado**



A eficácia de avatrombopag foi semelhante entre vários subgrupos para a população do estudo de Fase 3 agrupada (ADAPT-1 e ADAPT-2). A proporção de participantes que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou procedimento de emergência para a hemorragia foi geralmente semelhante entre os vários subgrupos.

#### Estudos na trombocitopenia imune crónica

A eficácia de Doptelet em doentes adultos com trombocitopenia imune crónica foi avaliada num ensaio multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, de fase 3 (estudo 302). Os doentes tinham recebido anteriormente uma ou mais terapêuticas prévias para a trombocitopenia imune crónica e tinham uma contagem de plaquetas média no rastreio e no início do estudo  $< 30 \times 10^9/l$ . Os doentes foram estratificados a nível central em função do estado de esplenectomia, contagem de plaquetas no início do estudo ( $\leq 15$  ou  $> 15 \times 10^9/l$ ) e utilização de medicamentos concomitantes para a trombocitopenia imune crónica, e depois aleatorizados (2:1) para receber avatrombopag ou placebo durante 6 meses. Os doentes receberam uma dose inicial de 20 mg uma vez por dia, com as doses subsequentemente tituladas com base na resposta plaquetária.

Além disso, os doentes poderiam reduzir progressivamente os medicamentos concomitantes para a PTI e receber tratamentos de resgate, conforme ditado pelo padrão de cuidados locais. Mais de metade de todos os doentes em cada grupo de tratamento tinham  $\geq 3$  terapêuticas anteriores para a PTI e 29% dos doentes com placebo e 34% dos doentes com avatrombopag tinham sido anteriormente submetidos a uma esplenectomia.



Quarenta e nove doentes foram aleatorizados, 32 para o avatrombopag e 17 para o placebo, com contagens de plaquetas médias [DP] no início do estudo semelhantes nos 2 grupos de tratamento ( $14,1 [8,6] \times 10^9/l$  e  $12,7 [7,8] \times 10^9/l$ , respetivamente). A mediana etária era de 44 anos, 63% eram do sexo feminino e 94% eram caucasianos, 4% asiáticos e 2% negros. Um total de 8,2% dos doentes tinham  $\geq 65$  anos de idade e nenhum doente tinha  $\geq 75$  anos de idade. A duração mediana de exposição foi de 26 semanas para os doentes tratados com avatrombopag e de 6 semanas para os doentes tratados com placebo. O resultado primário de eficácia neste ensaio foi o número cumulativo de semanas nas quais a contagem de plaquetas foi  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante o período de tratamento de 6 meses na ausência de terapêutica de resgate. Os doentes tratados com avatrombopag apresentaram uma duração mais prolongada de contagens de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  na ausência de terapêutica de resgate do que aqueles que receberam placebo (mediana 12,4 [0; 25] vs 0 [0; 2] semanas, respetivamente,  $p < 0,0001$ ) (ver Tabela 6).

**Tabela 6: Número cumulativo de semanas de resposta plaquetária – estudo 302**

Resultado primário de eficácia	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
<b>Número cumulativo de semanas com uma resposta plaquetária*</b>		
Média (DP)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Mín, Max	0; 25	0; 2
Valor de p do teste da soma dos números de ordem de Wilcoxon	< 0,0001	

\* O número cumulativo de semanas de resposta plaquetária é definido como o número total de semanas no qual a contagem de plaquetas foi  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante 6 meses de tratamento na ausência de terapêutica de resgate.

Além disso, uma proporção maior de doentes no grupo de tratamento do avatrombopag apresentou uma contagem de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  ao Dia 8 em comparação com o placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0,0%, respetivamente; IC 95% (47; 86);  $p < 0,0001$ ). Apesar de poucos doentes estarem a receber medicamentos concomitantes para a PTI no início do estudo, houve uma proporção maior de doentes no grupo de tratamento do avatrombopag a apresentar uma redução na utilização de medicamentos concomitantes para a PTI desde o início do estudo, em comparação com o placebo (5/15; 33% vs 0/7; 0,0%, respetivamente; IC 95% (12, 62);  $p = 0,1348$ ).

#### Estudo da trombocitopenia imune persistente ou crónica em doentes pediátricos

A eficácia de Doptelet foi avaliada em doentes pediátricos com  $\geq 1$  a  $< 18$  anos de idade com trombocitopenia imune persistente ou crónica num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo. Após uma fase de tratamento aleatorizado de 12 semanas (fase principal) seguiu-se uma fase de extensão opcional, na qual todos os doentes receberam avatrombopag.

Era exigido que os doentes tivessem um diagnóstico de PTI primária durante  $\geq 6$  meses e uma resposta insuficiente a, pelo menos, um tratamento anterior. O estudo incluiu 75 doentes aleatorizados para avatrombopag: placebo segundo um rácio de 3:1, em 3 coortes de idade:  $\geq 12$  a  $< 18$  anos de idade ( $n = 29$ ),  $\geq 6$  a  $< 12$  anos de idade ( $n = 28$ ) e  $\geq 1$  a  $< 6$  anos de idade ( $n = 18$ ).

O parâmetro de avaliação primário foi uma resposta plaquetária duradoura, definida como a proporção de doentes que alcançaram, pelo menos, 6 de 8 contagens de semanais de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante as últimas 8 semanas do período de tratamento de 12 semanas na fase principal, na ausência de tratamento de resgate.

O parâmetro de avaliação primário alternativo (analisado como um parâmetro de avaliação secundário) foi a resposta plaquetária, definida como a proporção de doentes que alcançaram, pelo menos, 2 avaliações consecutivas das plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  na fase principal, na ausência de tratamento de resgate.

**Tabela 7: Resposta plaquetária duradoura e resposta plaquetária – Ensaio de Fase 3 em doentes pediátricos com PTI persistente ou crónica**

Parâmetro de avaliação	Avatrombopag (n = 54)	Placebo (n = 21)
<b>Resposta plaquetária duradoura, n% (primário)</b>		
Sim	15 (27,8)	0
Não	39 (72,2)	21 (100,0)
Diferença da proporção (avatrombopag – placebo) (IC de 95%)	27,8 (15,8; 39,7)	
Valor de p de Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag vs. placebo)	p = 0,0077 <sup>a</sup>	
<b>Resposta plaquetária, n% (primário alternativo)</b>		
Sim	44 (81,5)	0
Não	10 (18,5)	21 (100,0)
Diferença da proporção (avatrombopag – placebo) (IC de 95%)	81,5 (71,1; 91,8)	
Valor de p de Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag vs. placebo)	p < 0,0001 <sup>a</sup>	

<sup>a</sup> Indica um valor de p derivado do teste exato de Fisher, que foi utilizado no lugar do teste de Cochran-Mantel-Haenszel devido ao número escasso de respondedores nos estratos.

Nota: o teste de Cochran-Mantel-Haenszel é ajustado para as coortes de idade e as contagens de plaquetas no início do estudo.

A proporção de participantes com necessidade de tratamento de resgate foi significativamente inferior (p = 0,0008) no grupo de avatrombopag (7,4%) comparativamente ao grupo de placebo (42,9%).

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de envio de resultados de estudos com Doptelet em todos os subconjuntos da população pediátrica na trombocitopenia secundária a doença hepática (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização na população pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

Os perfis de concentração plasmática-tempo após a administração oral de avatrombopag foram caracterizados por um breve período de resposta (0,5 - 0,75 horas) com o pico da exposição 6 - 8 horas após a dose. Num estudo farmacocinético multidosado em voluntários saudáveis, o estado de equilíbrio foi alcançado ao dia 5 da dose. Os ensaios clínicos de desenho replicado, em regime aberto, aleatorizados, crossover, foram realizados em participantes saudáveis para avaliar os efeitos dos alimentos ricos e pobres em gorduras na biodisponibilidade e variabilidade farmacocinética do avatrombopag. A administração com cada um dos tipos de alimentos não teve quaisquer efeitos clinicamente importantes no índice ( $C_{\text{máx}}$ ) ou extensão (AUC) da exposição ao avatrombopag. No entanto, houve uma redução significativa (em aproximadamente 50%) na variabilidade entre e na AUC e  $C_{\text{máx}}$  do participante quando administrado com alimentos (ver secções 4.2 e 4.5).

### Interação com alimentos

A coadministração de avatrombopag com alimentos ricos ou pobres em gordura não resultou em alterações clinicamente importantes no índice ou extensão da absorção de avatrombopag. No entanto, a administração de avatrombopag com alimentos ricos ou pobres em gordura reduziu a variabilidade farmacocinética inter-participantes e intra-participantes do avatrombopag em aproximadamente 50%. Logo, o avatrombopag é recomendado para ser administrado com alimentos (ver secção 4.2).

## Distribuição

Os estudos *in vitro* sugerem que o avatrombopag se une fortemente às proteínas plasmáticas humanas (> 96%). O volume aparente de distribuição de avatrombopag em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica com base na análise farmacocinética da população é de aproximadamente 180 l, e o volume de distribuição aparente em doentes com trombocitopenia imune crónica é de, aproximadamente, 235 l, sugerindo que o avatrombopag é extensivamente distribuído.

## Biotransformação

O metabolismo oxidativo do avatrombopag é principalmente mediado pelo CYP2C9 e CYP3A4. O avatrombopag é um substrato para o transporte mediado pela glicoproteína-p (P-gp), embora não se esperem diferenças clinicamente importantes nas elevações do número de plaquetas quando o avatrombopag é coadministrado com um inibidor da P-gp forte. Com base em estudos *in vitro*, não é esperado que outras proteínas transportadoras (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 e OAT3) desempenhem um papel significativo na disposição do avatrombopag.

**Tabela 8: Interações medicamentosas: Alterações na farmacocinética de avatrombopag na presença do medicamento coadministrado**

Medicamento coadministrado*	Relação média geométrica [IC de 90%] da FC do avatrombopag com/sem medicamento coadministrado (Sem efeito = 1,00)	
	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>máx</sub>
<b>Inibidor forte do CYP3A</b>		
Itraconazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
<b>Inibidor moderado do CYP3A e CYP2C9</b>		
Fluconazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
<b>Indutor moderado do CYP2C9 e forte do CYP3A</b>		
Rifampicina	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
<b>Inibidor P-gp</b>		
Ciclosporina	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
<b>Inibidor da P-gp e moderado do CYP3A</b>		
Verapamilo	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

\* em estado de equilíbrio, exceto para a ciclosporina, que foi administrada como dose única

### *Efeito de avatrombopag*

O avatrombopag não inibe CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A, não induz o CYP1A, CYP2B6, CYP2C e CYP3A e induz fracamente o CYP2C8 e CYP2C9 *in vitro*.

O avatrombopag inibe o transportador de anião orgânico (OAT) 1 e 3 e proteína de resistência do cancro da mama (BCRP), mas não o polipéptido transportador de anião orgânico (OATP) 1B1 e 1B3, e transportador de catião orgânico (OCT) 2 *in vitro*.

### *Efeito no transporte de proteínas*

O avatrombopag é um substrato para o transporte mediado pela glicoproteína-P (P-gp) (ver Tabela 8). O avatrombopag não é um substrato para OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 e OAT3.

## Eliminação

A via predominante de excreção do avatrombopag é pelas fezes. Após a administração de uma dose única de 20 mg <sup>14</sup>C-avatrombopag a voluntários do sexo masculino saudáveis, 88% da dose foi recuperada em fezes e 6% na urina. Dos 88% de material relacionado com o medicamento nas fezes, 77% foi identificado como parente (34%) e metabolito 4-hidroxi (44%). Não foram detetados metabolitos de avatrombopag no plasma.

A semivida média de eliminação de plasmática (%CV) do avatrombopag é de aproximadamente 19 horas (19%). Estima-se que a média (%CV) da depuração de avatrombopag seja de 6,9 l/h (29%).

## Linearidade

O avatrombopag demonstrou farmacocinética proporcional à dose após doses únicas de 10 mg (0,5 vezes a dose mais baixa aprovada) a 80 mg (1,3 vezes a dose mais alta recomendada).

## Populações especiais

### *Idosos*

A análise de farmacocinética da população das concentrações plasmáticas de avatrombopag em ensaios clínicos com participantes saudáveis e doentes com trombocitopenia devido a doença hepática crónica ou participantes saudáveis e doentes com PTI, que incluiu 11% (84/787) e 4% (24/577) da população do estudo com  $\geq 65$  anos de idade, respetivamente, sugeriu que as exposições ao avatrombopag não são afetadas pela idade (ver secção 4.2).

### *Grupos raciais ou étnicos*

A análise de farmacocinética da população das concentrações plasmáticas de avatrombopag em ensaios clínicos com participantes saudáveis, doentes com trombocitopenia devido a doença hepática crónica e doentes com PTI indicou que as exposições ao avatrombopag foram semelhantes entre as diferentes raças estudadas.

### *Compromisso renal*

Os estudos em humanos demonstraram que a via renal não é uma via principal para a eliminação do avatrombopag inalterado ou do seu metabolito. Com base no perfil metabólico conhecido do avatrombopag e no facto de que apenas 6% da dose ser excretada na urina, a probabilidade dos efeitos de compromisso renal na farmacocinética do avatrombopag é considerada muito baixa (ver secções 4.2 e 4.8).

A análise farmacocinética da população de avatrombopag em participantes saudáveis e doentes com trombocitopenia devido a doença hepática crónica indicou exposições semelhantes entre participantes saudáveis e participantes com compromisso renal ligeiro e moderado ( $\text{CrCL} \geq 30$  ml/min, Cockcroft-Gault).

A farmacocinética e farmacodinâmica de avatrombopag não foram investigadas em doentes com compromisso renal grave ( $\text{CrCL} < 30$  ml/min, Cockcroft-Gault), incluindo em doentes a necessitarem de hemodiálise.

### *Compromisso hepático*

Uma análise de farmacocinética da população avaliou as exposições plasmáticas do avatrombopag em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado com base nos índices do modelo para a doença hepática terminal (MELD) e classificação de Child-Turcotte-Pugh. Não foram observadas diferenças clinicamente importantes nas exposições ao avatrombopag entre doentes com classificações de Child-Turcotte-Pugh (intervalo = 5 a 12) ou índice de MELD (intervalo = 4 a 23) e participantes saudáveis. A exposição plasmática do avatrombopag foi comparável em doentes com doença hepática crónica secundária à hepatite viral (n = 242), esteatose hepática não alcoólica (n = 45) e doença hepática associada ao álcool (n = 49) nos estudos pivot de Fase 3, e também comparável em participantes saudáveis (n = 391). Devido à informação limitada disponível, o avatrombopag deverá ser apenas usado em doentes com Child-Pugh classe C quando o benefício esperado for superior aos riscos esperados.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

O avatrombopag não estimula a produção de plaquetas em ratinhos, ratos, macacos ou cães devido à especificidade única do recetor de TPO. Logo, os dados nestes estudos animais não modelam totalmente os possíveis efeitos adversos relacionados com os aumentos no número de plaquetas devidos ao avatrombopag em humanos.

Apenas se observaram efeitos em ensaios não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica. A toxicidade primária de avatrombopag em estudos pivot de dose repetida foi no estômago, em doses elevadas com margens de segurança adequadas quando comparadas à exposição na dose humana máxima recomendada; estes efeitos foram reversíveis mesmo nos estudos de toxicidade crónica.

#### Carcinogenicidade

Em estudos de carcinogenicidade a dois anos em ratinhos e ratos, ocorreram tumores gástricos de células neuroendócrinas (célula tipo entereocromafina, célula ECL) (carcinoides) no estômago com doses elevadas. Os carcinoides gástricos foram considerados provavelmente devido à hipergastrinemia observada em estudos de toxicidade. Os carcinoides gástricos relacionados com a hipergastrinemia em roedores foram geralmente considerados como sendo de baixo risco ou relevância para humanos.

O avatrombopag não foi mutagénico num ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (AMES) ou clastogénico num ensaio de aberrações cromossómicas de linfócitos humanos *in vitro* ou num ensaio de micronúcleo em medula óssea de ratos *in vitro*.

#### Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em estudos de dose repetida de 4 semanas ou mais, foram observadas lesões gástricas relacionadas com o tratamento em ratinhos, ratos e macacos cinomolgos. Nestas espécies, o avatrombopag foi associado a alterações histopatológicas na mucosa fúndica do estômago glandular, caracterizadas pela degeneração do epitélio glandular com uma diminuição nas células parietais maturadas. Este efeito não foi associado a resposta inflamatória ou a qualquer evidência de erosão ou formação de úlcera. A intensidade das lesões gástricas foi dependente da dose e duração da administração de avatrombopag e revelou uma tendência clara para a reversibilidade durante o período de recuperação. As exposições (AUC) em doses que não revelaram lesões gástricas nas espécies foram 3 a 33 vezes superiores às exposições em humanos, na dose humana máxima recomendada (MRHD).

#### Toxicidade reprodutiva e desenvolvimento

O avatrombopag não afetou a fertilidade ou desenvolvimento embrionário inicial em ratos do sexo masculino em exposições 22 vezes ou em ratos do sexo feminino em exposições 114 vezes, a AUC observada em doentes com a dose recomendada de 60 mg uma vez por dia.

### Excreção no leite

O avatrombopag esteve presente no leite de ratos lactantes após administração de avatrombopag com rótulo radioativo. Os parâmetros de farmacocinética de avatrombopag no leite foram semelhantes aos do plasma, com um rácio de exposição de radioatividade relacionada com avatrombopag (leite para o plasma) de 0,94.

### Estudos em animais jovens

Num estudo de toxicologia juvenil de 10 semanas em ratos, o avatrombopag foi administrado em doses entre 20 e 300 mg/kg/dia. Não houve mortalidade relacionada com o artigo de estudo nem sinais clínicos com doses até aos 300 mg/kg/dia. Ocorreu degeneração, hiperplasia regenerativa e atrofia do epitélio glandular, dependentes da dose, no estômago, com 100 e 300 mg/kg/dia; as exposições a 100 mg/kg/dia em ratos macho foram 14 vezes superiores à AUC em doentes com a dose máxima recomendada de 60 mg uma vez por dia. O avatrombopag não causou alterações gástricas em ratos machos jovens com exposições 7 vezes superiores à AUC observada em doentes com a dose máxima recomendada de 60 mg uma vez por dia. Observou-se também um aumento na incidência de mineralização focal de fundo nos rins de fêmeas com 300 mg/kg/dia (a exposição em ratos fêmeas foi 50 vezes superior à exposição humana com base na AUC com uma dose diária de 60 mg).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina (E460(i))  
Crospovidona tipo B (E1202)  
Sílica, coloidal anidra (E551)  
Estearato de magnésio (E470b)

#### Revestimento por película

Poli (álcool vinílico) (E1203)  
Talco (E553b)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Dióxido de titânio (E171)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Blister (filme de alumínio laminado a poliamida e policloreto de vinilo com alumínio de puxar e folha de tereftalato de polietileno) contendo 10 ou 15 comprimidos revestidos por película. Cada caixa contém um blister de 10 ou 15 comprimidos revestidos por película ou dois blisters de 15 comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 20 de junho de 2019  
Data da última renovação: 09 de fevereiro de 2024

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**



## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM SECUNDÁRIA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Doptelet 20 mg comprimidos revestidos por película  
avatrombopag

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose, ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Comprimido revestido por película

10 comprimidos revestidos por película

15 comprimidos revestidos por película

30 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Doptelet 20 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Doptelet 20 mg comprimidos  
avatrombopag

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## **Folheto informativo: Informação para o doente**

### **Doptelet 20 mg comprimidos revestidos por película avatrombopag**

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Doptelet e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Doptelet
3. Como tomar Doptelet
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Doptelet
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Doptelet e para que é utilizado**

Doptelet contém uma substância ativa designada por avatrombopag. Pertence a um grupo de medicamentos designado por agonistas do recetor de trombopoetina.

Doptelet é usado em adultos com doença crónica do fígado para o tratamento do número baixo de plaquetas (designado de trombocitopenia) antes de realizar um procedimento médico em que existe um risco de hemorragia.

Doptelet é utilizado para tratar adultos com contagens baixas de plaquetas devido a trombocitopenia imune (PTI) primária crónica quando um tratamento anterior para a PTI (tais como corticosteroides ou imunoglobulinas) não funcionou suficientemente bem.

Doptelet atua ao ajudar a aumentar o número de plaquetas no sangue. As plaquetas são células do sangue que ajudam o sangue a coagular e assim a reduzir ou a prevenir a hemorragia.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Doptelet**

##### **Não tome Doptelet**

- se tem alergia ao avatrombopag ou a quaisquer outros componentes deste medicamento (indicados na secção 6). Se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Doptelet.

##### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Doptelet se:

- estiver em risco de coágulos sanguíneos nas suas veias ou artérias, ou familiares seus tiverem coágulos sanguíneos.
- tiver outra doença do sangue, conhecida por síndrome mielodisplásica (SMD); tomar Doptelet poderá agravar a SMD.



Poderá estar em **maior risco de coágulos sanguíneos** à medida que envelhece se:

- tiver de ter estado deitado na cama durante um longo período
- tiver cancro
- estiver a tomar a pílula contraceptiva ou terapia de substituição hormonal
- tiver realizado recentemente uma cirurgia ou tiver tido uma lesão
- tiver muito excesso de peso
- fumar
- tiver doença hepática crónica avançada.

Se qualquer um dos acima se aplica a si, ou se não tiver a certeza, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Doptelet.

### **Análises ao sangue para verificar a contagem de plaquetas**

Se parar de tomar Doptelet, é provável que a sua contagem de plaquetas diminua tal como antes do tratamento ou até para um valor mais baixo, acarretando um risco de hemorragia. Isto poderá acontecer no período de dias. A contagem de plaquetas será monitorizada e o seu médico conversará consigo sobre as precauções apropriadas a tomar.

### **Exames para verificar a sua medula óssea**

Os medicamentos como Doptelet podem agravar a situação em pessoas com problemas de medula óssea. Poderão surgir sinais de alterações da medula óssea, tais como resultados anormais nas suas análises ao sangue. O seu médico também poderá efetuar um exame para verificar a sua medula óssea diretamente durante o tratamento com Doptelet.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre Doptelet a pessoas com menos de 18 anos de idade. A segurança e eficácia deste medicamento nesta faixa etária não são conhecidas.

### **Outros medicamentos e Doptelet**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado quaisquer outros medicamentos.

Se estiver a tomar outros medicamentos para a PTI, poderá ter de tomar uma dose mais baixa ou parar de os tomar enquanto estiver a tomar Doptelet.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Doptelet não é recomendado na gravidez e em mulheres que possam engravidar e não estejam a tomar contraceptivos.

Se estiver a amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Doptelet. Este medicamento pode passar para o leite materno. O seu médico irá ajudar a decidir se o benefício de amamentar ultrapassa quaisquer riscos possíveis para o seu bebé enquanto estiver a amamentar.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não é esperado que o Doptelet afete a capacidade de condução ou de utilização de ferramentas ou máquinas.

### **Doptelet contém lactose**

Doptelet contém lactose (um tipo de açúcar). Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Doptelet**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Se tiver uma doença de fígado crónica e uma baixa contagem de plaquetas, o seu procedimento deverá ser agendado para 5 a 8 dias após a sua última dose de Doptelet.

Se tiver PTI crónica, o seu médico dir-lhe-á a quantidade de Doptelet que deverá tomar e a frequência com que o deverá fazer.

### **Quanto tomar**

#### Se tiver uma doença de fígado crónica e tem um procedimento invasivo agendado

- Doptelet está disponível em comprimidos de 20 mg. A dose normal recomendada é de 40 mg (2 comprimidos) ou 60 mg (3 comprimidos) todos os dias, durante 5 dias consecutivos.
- A sua dose irá depender do seu número de plaquetas.
- O seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á quantos comprimidos deverá tomar e quando os deverá tomar.

#### Se tiver PTI crónica

- A dose inicial habitual recomendada é de 20 mg (1 comprimido) por dia. Se estiver a tomar certos outros medicamentos, poderá precisar de uma dose inicial diferente.
- O seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á quantos comprimidos deverá tomar e quando os deverá tomar.
- O seu médico irá monitorizar a sua contagem de plaquetas regularmente e ajustará a sua dose, conforme necessário.

### **Tomar este medicamento**

- Engula os comprimidos inteiros e tome-os com alimentos à mesma hora todos os dias em que toma Doptelet.

#### Se tiver uma doença de fígado crónica e uma contagem de plaquetas baixa

- Comece a tomar o Doptelet 10 a 13 dias antes do procedimento médico planeado.
- O seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á quantos comprimidos deverá tomar e quando os deverá tomar.

#### Se tiver PTI crónica

- O seu médico ou farmacêutico dir-lhe-á quantos comprimidos deverá tomar e quando os deverá tomar.

### **Se tomar mais Doptelet do que deveria**

- Fale imediatamente com um médico ou farmacêutico.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Doptelet**

- Tome a sua dose em falta assim que se lembrar, depois tome a sua dose seguinte à hora normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Doptelet**

Tome Doptelet durante o período que o seu médico indicar. Não pare de tomar o Doptelet exceto se indicado pelo médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou farmacêutico se observar qualquer um dos efeitos indesejáveis seguintes.

**Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis como estando associados ao tratamento com Doptelet em doentes adultos com doença de fígado crónica:**

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- sensação de cansaço

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- número baixo de glóbulos vermelhos no sangue (anemia)
- coágulo sanguíneo na veia porta (vaso sanguíneo que transporta o sangue para o fígado a partir dos intestinos), que pode resultar em dor ou inchaço na parte superior da barriga.
- dor nos ossos
- dores musculares
- febre

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas incluindo face inchada, língua inchada e alterações da pele tais como erupção na pele e comichão

**Foram comunicados os seguintes efeitos indesejáveis como estando associados ao tratamento com Doptelet em doentes adultos com PTI primária crónica:**

**Muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- sensação de cansaço
- dores de cabeça

**Frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- dor lombar, dores musculares, dores nas articulações, dores nos braços ou nas pernas
- desconforto ou dor nos ossos, músculos, ligamentos, tendões e nervos
- sentir-se enjoado (náuseas), diarreia, vômitos, dor abdominal, gases digestivos/flatulência
- tonturas, desconforto na cabeça, enxaqueca
- diminuição do apetite
- fraqueza
- sangrar do nariz
- erupção na pele, comichão, acne, manchas vermelhas na pele
- sensação de formigueiro, picadas ou dormência, normalmente chamado “formigueiro”
- aumento do baço
- falta de ar
- aumento da tensão arterial
- tendência para formar nódos negros ou para sangrar (plaquetas baixas)

**Efeitos indesejáveis frequentes que poderão aparecer nas análises ao sangue**

- aumento das gorduras (colesterol, triglicéridos)
- aumento ou diminuição do açúcar no sangue (glicemia)
- aumento das enzimas do fígado (alanina aminotransferase)
- aumento da lactato desidrogenase
- aumento da gastrina
- diminuição do número de glóbulos vermelhos (anemia)
- aumento ou diminuição do número de plaquetas

**Pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- vermelhidão, inchaço e dor numa veia resultante de um coágulo de sangue
- dor, inchaço e sensibilidade ao toque numa das suas pernas (geralmente na barriga da perna) com a pele quente na zona afetada (sinais de um coágulo de sangue numa veia profunda)
- coágulos de sangue nas veias que transportam o sangue para fora do cérebro
- estreitamento dos vasos de sangue (vasoconstrição)
- falta de ar súbita, especialmente quando acompanhada de uma dor aguda no peito e/ou uma respiração rápida, que poderão ser sinais de um coágulo de sangue nos pulmões
- bloqueio ou estreitamento da veia que transporta o sangue para o fígado
- acidente vascular cerebral ou mini-acidente vascular cerebral
- ataque cardíaco
- batimento irregular do coração
- hemorroidas
- dilatação das veias retais
- inflamação (inchaço) e infeção do nariz, seios nasais, garganta, amígdalas ou ouvido interno (infeção das vias respiratórias superiores)
- formação de cicatrizes na medula óssea
- perda de água ou líquidos corporais (desidratação)
- aumento de apetite, fome
- alterações de humor
- pensamentos anormais
- alterações no sentido do paladar, olfato, ouvido, visão
- problemas nos olhos, incluindo irritação, desconforto, comichão, inchaço, lacrimação, sensibilidade à luz, visão turva, diminuição da visão, perda de visão
- dor de ouvido
- aumento da sensibilidade aos sons do dia-a-dia
- tossir sangue
- congestão nasal
- dor, desconforto ou inchaço abdominal
- prisão de ventre
- arrotos
- refluxo ácido
- sensação de ardor ou de picada na boca
- dormência da boca, inchaço da língua, problemas na língua
- dormência
- perda de cabelo
- furúnculos
- pele seca
- manchas roxas escuras na pele (perda de sangue através dos vasos sanguíneos, nódos negros)
- transpiração excessiva
- alterações na cor da pele
- erupção na pele com comichão
- irritação na pele
- anomalia numa articulação
- câibras musculares, fraqueza muscular
- sangue na urina
- período menstrual intenso
- dor no mamilo
- dor no peito
- dor
- inchaço das pernas ou braços

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes que podem aparecer nas análises ao sangue**

- bactérias no sangue
- aumento dos glóbulos brancos
- diminuição do ferro no sangue
- aumento da enzima do fígado (aspartato aminotransferase), análises ao fígado anormais

**Desconhecido** (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- reações alérgicas incluindo face inchada, língua inchada e alterações da pele tais como erupção na pele e comichão

**Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não mencionados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Doptelet**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e blister após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

**6. Conteúdo da embalagem e outras informações****O que o Doptelet contém**

- A substância ativa é avatrombopag. Cada comprimido revestido por película contém maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag.
- Os outros componentes são:  
Núcleo do comprimido: lactose mono-hidratada (ver secção 2 "Doptelet contém lactose"); celulose microcristalina [E460(i)]; crospovidona tipo B [E1202]; sílica, coloidal anidra [E551]; estearato de magnésio [E470b].  
Revestimento por película: poli (álcool vinílico) [E1203]; talco [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; dióxido de titânio [E171]; óxido de ferro amarelo [E172].

**Qual o aspeto de Doptelet e conteúdo da embalagem**

Doptelet 20 mg comprimidos revestidos por película (comprimidos) são redondos, de cor amarela clara, arredondados nos lados superior e inferior, com a marca «AVA» impressa num dos lados e «20» no outro.

Os comprimidos são fornecidos em embalagens contendo um ou dois blisters de alumínio. Cada blister contém 10 ou 15 comprimidos.

**Titular de autorização de introdução no mercado**

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

**Fabricante**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.