

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doptelet 20 mg, comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 120,8 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos de 7,6 mm recubiertos con película de color amarillo claro y con forma redonda y biconvexa, con las siglas «AVA» en relieve en una de las caras del comprimido y el recuento «20» en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Doptelet está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva.

Doptelet está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento se debe iniciar y mantener bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades hematológicas. Doptelet se debe tomar a la misma hora del día (p. ej., por la mañana o por la noche) acompañado de alimentos, incluso cuando se tome la dosis con una frecuencia inferior a una vez al día.

Enfermedad hepática crónica

Obtenga el recuento de plaquetas antes del inicio del tratamiento con Doptelet y el día de la intervención para asegurarse de que se produce un aumento adecuado del recuento de plaquetas y de que no existe un gran aumento inesperado de esta cifra en las poblaciones de pacientes especificadas en las secciones 4.4 y 4.5.

La dosis diaria recomendada de avatrombopag se basa en el recuento de plaquetas del paciente (ver Tabla 1). El tratamiento se debe iniciar entre 10 y 13 días antes de la intervención programada. El paciente deberá someterse a la intervención entre 5 y 8 días tras la última dosis de avatrombopag.

Tabla 1: Dosis diaria recomendada de avatrombopag

| Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$) | Dosis diaria | Duración del tratamiento |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| < 40 | 60 mg (tres comprimidos de 20 mg) | 5 días |
| Entre ≥ 40 y < 50 | 40 mg (dos comprimidos de 20 mg) | 5 días |

Duración del tratamiento

Debido a la cantidad limitada de información, avatrombopag no se debe tomar durante más de 5 días.

Dosis olvidadas

Si olvida una dosis, el paciente debe tomarla tan pronto como advierta dicho olvido. No se debe tomar una dosis doble para compensar una dosis olvidada. La siguiente dosis se deberá tomar el día siguiente a la hora habitual.

Trombocitopenia inmunitaria crónica

Utilice la dosis más baja de Doptelet necesaria para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ según proceda para reducir el riesgo de hemorragia. No utilice avatrombopag para normalizar el recuento de plaquetas. En estudios clínicos, el recuento de plaquetas generalmente aumentó en un plazo de 1 semana después del inicio del tratamiento con avatrombopag y disminuyó entre 1 y 2 semanas después de su interrupción.

Pauta posológica inicial

La dosis inicial recomendada de Doptelet es 20 mg (1 comprimido) una vez al día acompañado de alimentos.

Vigilancia y ajuste de la dosis

Tras el inicio del tratamiento, evalúe el recuento de plaquetas al menos una vez por semana hasta que se haya alcanzado un recuento de plaquetas estable $\geq 50 \times 10^9/l$ y $\leq 150 \times 10^9/l$. Se debe realizar una vigilancia dos veces por semana del recuento de plaquetas durante las primeras semanas de tratamiento en los pacientes que reciban avatrombopag una o dos veces por semana. También se debe realizar una vigilancia dos veces por semana tras los ajustes de la dosis durante el tratamiento.

Debido al posible riesgo de recuentos de plaquetas por encima de $400 \times 10^9/l$ en las primeras semanas de tratamiento, se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si se producen signos o síntomas de trombocitosis. Una vez alcanzado un recuento de plaquetas estable, obtenga recuentos de plaquetas al menos una vez al mes. Tras la interrupción del tratamiento con avatrombopag, se deben obtener recuentos de plaquetas una vez por semana durante al menos 4 semanas.

Los ajustes de la dosis (ver Tabla 2 y Tabla 3) se basan en la respuesta del recuento de plaquetas. No supere una dosis diaria de 40 mg (2 comprimidos).

Tabla 2: Ajustes de la dosis de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica

| Recuento de plaquetas ($\times 10^9/l$) | Ajuste de la dosis o acción |
|--|---|
| < 50 después de al menos 2 semanas de tratamiento con avatrombopag | <ul style="list-style-type: none"> • Aumentar <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3. • Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta pauta y de los posibles ajustes subsiguientes de la dosis. |
| > 150 y ≤ 250 | <ul style="list-style-type: none"> • Disminuir <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3. • Esperar 2 semanas para evaluar los efectos de esta pauta y de los posibles ajustes subsiguientes de la dosis. |
| > 250 | <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con avatrombopag. • Aumentar la vigilancia del recuento de plaquetas a dos veces por semana. • Cuando el recuento de plaquetas sea inferior a $100 \times 10^9/l$, disminuir <i>un nivel de dosis</i> conforme a la Tabla 3 y reiniciar el tratamiento. |
| < 50 después de 4 semanas de tratamiento con avatrombopag en dosis de 40 mg una vez al día | <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con avatrombopag. |
| > 250 después de 2 semanas de tratamiento con avatrombopag en dosis de 20 mg por semana | <ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir el tratamiento con avatrombopag. |

Tabla 3: Niveles posológicos de avatrombopag para el ajuste de la dosis en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica

| Dosis [‡] | Nivel de dosis |
|--|----------------|
| 40 mg una vez al día | 6 |
| 40 mg tres veces por semana Y 20 mg los cuatro días restantes de cada semana | 5 |
| 20 mg una vez al día* | 4 |
| 20 mg tres veces por semana | 3 |
| 20 mg dos veces por semana O 40 mg una vez por semana | 2 |
| 20 mg una vez por semana | 1 |

*Pauta posológica inicial para todos los pacientes *excepto* aquellos que tomen *inductores dobles moderados o potentes o inhibidores dobles moderados o potentes* de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9.

[‡] Los pacientes que tomen avatrombopag con una frecuencia inferior a una vez al día deben tomar el medicamento de manera uniforme todas las semanas.

Nivel de dosis 3: tres días no consecutivos por semana, p. ej., lunes, miércoles y viernes.

Nivel de dosis 2: dos días no consecutivos por semana, p. ej., lunes y viernes.

Nivel de dosis 1: el mismo día todas las semanas, p. ej., lunes.

En caso de que se olvide una dosis, los pacientes deben tomar la dosis olvidada de avatrombopag tan pronto como adviertan dicho olvido. Los pacientes no deben tomar dos dosis al mismo tiempo para compensar una dosis olvidada y deben tomar la siguiente dosis conforme a la pauta actual.

El avatrombopag se puede administrar añadido a otros medicamentos para la TPI. Se debe vigilar el recuento de plaquetas cuando se combine avatrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la TPI primaria con el fin de evitar recuentos de plaquetas fuera del intervalo recomendado y para determinar si se debe reducir la dosis de cualquiera de los medicamentos.

Interrupción del tratamiento

Interrumpa el tratamiento con avatrombopag si el recuento de plaquetas no aumenta a $\geq 50 \times 10^9/l$ después de 4 semanas de tratamiento con la dosis máxima de 40 mg una vez al día. Interrumpa el tratamiento con Doptelet si el recuento de plaquetas es superior a $250 \times 10^9/l$ después de 2 semanas de tratamiento con una dosis de 20 mg una vez por semana.

Posología recomendada con inductores o inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9, concomitantes en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica
 Las dosis iniciales recomendadas de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica que reciben medicamentos concomitantes se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4: Dosis inicial recomendada de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica basada en los medicamentos concomitantes

| Medicamentos concomitantes | Dosis inicial recomendada |
|---|--|
| Inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9 (p. ej., fluconazol) | 20 mg (1 comprimido) tres veces por semana |
| Inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9 (p. ej., rifampicina, enzalutamida) | 40 mg (2 comprimidos) una vez al día |

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis para pacientes de 65 años o más (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Avatrombopag no se excreta a través de los riñones, por lo que no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se han estudiado los efectos de avatrombopag en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis para pacientes con insuficiencia hepática entre leve (clase A de la escala Child-Pugh) y moderada (clase B de la escala Child-Pugh).

Debido a la poca cantidad de información disponible, no se ha establecido la seguridad y eficacia de avatrombopag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh, puntuación de > 24 en la escala MELD). Ver sección 4.4. No se espera que se realice un ajuste de la dosis para estos pacientes. El tratamiento con avatrombopag deberá iniciarse únicamente en pacientes con insuficiencia hepática grave si las ventajas son mayores que los riesgos previstos (ver secciones 4.4 y 5.2).

Enfermedades coexistentes

Debido a que se dispone de información limitada o nula, no se ha establecido la seguridad y eficacia del avatrombopag en pacientes adultos con TPI crónica e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC) o en sujetos con lupus eritematoso sistémico, hepatitis aguda, hepatitis crónica activa, cirrosis, enfermedades linfoproliferativas, trastornos mieloproliferativos, leucemia, mielodisplasia (síndrome mielodisplásico), enfermedades malignas concomitantes y enfermedades cardiovasculares importantes (p. ej., insuficiencia cardíaca congestiva de grado III/IV, fibrilación auricular o haberse sometido a una derivación coronaria o a la implantación de un *stent*) conocidos.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de avatrombopag en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Polimorfismos de pérdida de función de CYP2C9

La exposición a avatrombopag puede aumentar en los pacientes con polimorfismos de pérdida de función de CYP2C9*2 y CYP2C9*3. Los sujetos sanos (n = 2) que eran homocigotos para estas mutaciones (metabolizadores lentos) mostraron una exposición aproximadamente 2 veces mayor en comparación con los sujetos con CYP2C9 sin mutaciones.

Forma de administración

Doptelet se administra por vía oral y los comprimidos deben tomarse acompañados de alimentos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a avatrombopag o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Episodios trombóticos/tromboembólicos

Existe un mayor riesgo de que los pacientes con enfermedades hepáticas crónicas sufran episodios tromboembólicos. Se ha registrado una mayor frecuencia de trombosis de la vena porta en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas con una cantidad de plaquetas $> 200 \times 10^9/l$ que hayan recibido un agonista del receptor de la trombopoyetina (ver sección 4.8). En pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, se produjeron episodios tromboembólicos (arteriales o venosos) en el 7% (9/128) de los pacientes que recibieron avatrombopag (ver sección 4.8).

No se han estudiado los efectos de Doptelet en pacientes con eventos tromboembólicos previos. Evalúe el posible aumento del riesgo de sufrir episodios trombóticos al administrar Doptelet a pacientes con factores de riesgo conocidos relacionados con el tromboembolismo, incluidos, entre otros, las afecciones protrombóticas de base genética (Factor V Leiden, mutación 20210A del gen de la protrombina, deficiencia de antitrombina o deficiencia de las proteínas C o S), la edad avanzada, los pacientes con periodos prolongados de inmovilización, las neoplasias malignas, los anticonceptivos y el tratamiento hormonal sustitutivo, las intervenciones quirúrgicas y los traumatismos, la obesidad y el hábito tabáquico. No se debe administrar Doptelet a pacientes con enfermedades hepáticas crónicas o trombocitopenia inmunitaria crónica con la intención de normalizar el recuento de plaquetas.

Prolongación del intervalo QTc con medicamentos concomitantes

A exposiciones similares a las alcanzadas con las dosis de 40 mg y 60 mg, Doptelet no prolongó el intervalo QT de manera clínicamente importante. No se prevén efectos de una prolongación media del intervalo QTc > 20 ms con la pauta posológica terapéutica recomendada más alta a tenor del análisis de los datos de los ensayos clínicos agrupados en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas. Sin embargo, se debe tener precaución cuando Doptelet se administre de forma concomitante con inhibidores dobles moderados o potentes de CYP3A4/5 y CYP2C9, o con inhibidores moderados o potentes de CYP2C9, ya que estos medicamentos pueden aumentar la exposición a avatrombopag. También se debe tener precaución en los pacientes con polimorfismos de pérdida de función de CYP2C9, ya que dichos polimorfismos pueden aumentar la exposición.

Reparación de la trombocitopenia y las hemorragias tras la detención del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica

Es probable que reaparezca la trombocitopenia en pacientes con TPI tras la suspensión del tratamiento con avatrombopag. Después de la suspensión del tratamiento con avatrombopag, el recuento de plaquetas retorna al nivel inicial en un plazo de 2 semanas en la mayoría de los pacientes, lo que aumenta el riesgo de hemorragia y, en algunos casos, puede provocarla. Existe un aumento del riesgo de hemorragia si se suspende el tratamiento con avatrombopag en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes por si se produce una disminución del recuento de plaquetas y se les debe administrar tratamiento médico para evitar hemorragias tras la suspensión del tratamiento con avatrombopag. Se recomienda que, si se suspende el tratamiento con avatrombopag, se reanude el tratamiento de la TPI conforme a las guías terapéuticas actuales. El tratamiento médico adicional puede incluir la detención del tratamiento anticoagulante y/o antiagregante plaquetario, la reversión de la anticoagulación o el tratamiento de soporte plaquetario.

Aumento de la reticulina en la médula ósea

Se cree que el aumento de la reticulina en la médula ósea es consecuencia de la estimulación del receptor de la trombopoyetina (TPO), que da lugar a un aumento del número de megacariocitos en la médula ósea, que posteriormente pueden liberar citocinas. El aumento de la reticulina se puede sospechar por cambios morfológicos en las células de sangre periférica y se puede detectar mediante biopsia de la médula ósea. Por consiguiente, se recomienda realizar exámenes en busca de anomalías morfológicas celulares mediante un frotis de sangre periférica y un hemograma completo antes y durante el tratamiento con avatrombopag.

Si se observa una pérdida de eficacia y un frotis de sangre periférica anómalo en los pacientes, se debe interrumpir la administración de avatrombopag, realizar una exploración física y considerar la posibilidad de realizar una biopsia de médula ósea con una tinción apropiada para la reticulina. Si se dispone de una biopsia de médula ósea previa, se debe comparar con esta la biopsia realizada. Si se mantiene la eficacia y se observa un frotis de sangre periférica anómalo en los pacientes, el médico debe realizar una valoración clínica adecuada, incluida la consideración de la posibilidad de realizar una biopsia de médula ósea, y se debe volver a evaluar la relación riesgo/beneficio del avatrombopag y de las opciones de tratamiento alternativas de la TPI.

Progresión de un síndrome mielodisplásico (SMD) existente

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Doptelet para el tratamiento del SMD. Doptelet no se debe utilizar fuera de los estudios clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia causada por el SMD.

Existe una preocupación teórica de que los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-R) puedan estimular la progresión de las neoplasias malignas hematológicas existentes como el SMD. Los agonistas del TPO-R son factores de crecimiento que dan lugar a la expansión y diferenciación de las células progenitoras trombopoyéticas y a la producción de plaquetas. El TPO-R se expresa principalmente en la superficie de las células de la línea mieloide. Existe la preocupación de que los agonistas del TPO-R puedan estimular la progresión de las neoplasias malignas hematopoyéticas existentes como el SMD.

El diagnóstico de TPI en los adultos y en los pacientes de edad avanzada debe haberse confirmado mediante la exclusión de otras entidades clínicas que se manifiestan con trombocitopenia; en particular, se debe excluir el diagnóstico de SMD. Se debe considerar la posibilidad de realizar una aspiración y una biopsia de médula ósea durante el curso de la enfermedad y del tratamiento, en particular en los pacientes mayores de 60 años y en aquellos que presenten síntomas sistémicos o signos anómalos tales como un aumento de los blastos periféricos.

Insuficiencia hepática grave

Existe una cantidad limitada de información sobre el uso de avatrombopag en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de la escala Child-Pugh, puntuación de > 24 en la escala de MELD). Avatrombopag se deberá utilizar únicamente en dichos pacientes si se espera que las ventajas son mayores que los riesgos previstos (ver secciones 4.2 y 5.2).

Los pacientes con insuficiencia hepática grave deberán recibir asistencia de acuerdo con la práctica clínica y con un seguimiento exhaustivo para comprobar muestras tempranas de empeoramiento o nuevas apariciones de encefalopatía hepática, ascitis y diátesis hemorrágica o trombótica, mediante un control de las pruebas de la función hepática, las pruebas para evaluar el estado de la coagulación sanguínea y las pruebas de diagnóstico por imagen de la vasculatura del hilio hepático, según resulte necesario.

Los pacientes con enfermedades hepáticas de clase C en la escala Child-Pugh que tomen avatrombopag antes de una intervención invasiva se deben someter a una evaluación el día del

procedimiento para comprobar si existe un incremento inesperadamente alto en el recuento de plaquetas.

Uso en pacientes con enfermedad hepática crónica sometidos a intervenciones invasivas

El objetivo del tratamiento con Doptelet consiste en aumentar el recuento de plaquetas. Aunque es probable que el perfil de beneficio/riesgo para las intervenciones que no se incluyeron específicamente en los estudios clínicos sea equiparable, no se ha establecido la eficacia y seguridad de avatrombopag en intervenciones quirúrgicas importantes, como laparotomías, toracotomías, cirugías a corazón abierto, craneotomías o extirpaciones quirúrgicas de órganos.

Repetición del tratamiento en pacientes con enfermedad hepática crónica sometidos a intervenciones invasivas

Existe una cantidad limitada de información sobre el uso de avatrombopag en pacientes que ya han estado expuestos a este medicamento.

Administración simultánea junto a preparados con interferón

Se ha identificado que los preparados con interferón reducen el recuento de plaquetas; por lo tanto, deberá tenerse en cuenta al administrar avatrombopag simultáneamente con este tipo de preparados.

Lactosa

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de P-gp

El uso concomitante de avatrombopag con inhibidores de P-gp provocó alteraciones en la exposición que no tuvieron trascendencia clínica. No se recomienda el ajuste de la dosis (ver sección 5.2).

Inhibidores de CYP3A4/5 y CYP2C9

El uso concomitante de avatrombopag con inhibidores dobles moderados o potentes de CYP3A4/5 y CYP2C9 (p. ej., fluconazol) aumenta la exposición a avatrombopag. Se espera que el uso concomitante de avatrombopag con inhibidores moderados o potentes de CYP2C9 aumente la exposición a avatrombopag.

Enfermedades hepáticas crónicas

No se espera que el aumento de la exposición a avatrombopag tenga efectos de trascendencia clínica en el recuento de plaquetas debido a que el tratamiento dura 5 días. No se recomienda el ajuste de la dosis. Sin embargo, se deberá someter a los pacientes a una evaluación el día de la intervención para comprobar que no cuenten con un recuento de plaquetas inesperadamente alto (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Trombocitopenia inmunitaria crónica

Reduzca la dosis inicial de avatrombopag cuando se utilice de forma concomitante con un inhibidor doble moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4/5 (ver Tabla 4 y sección 4.2). También se debe sopesar la reducción de la dosis inicial para los pacientes que reciben un inhibidor moderado o potente de CYP2C9.

En los pacientes que comiencen un tratamiento con inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o inhibidores moderados o potentes de CYP2C9, durante el tratamiento con avatrombopag, vigile el recuento de plaquetas y ajuste la dosis de avatrombopag según proceda (ver Tabla 2, Tabla 3 y sección 4.2).

Inductores de CYP3A4/5 y CYP2C9

El uso concomitante de inductores dobles moderados o potentes de CYP3A4/5 y CYP2C9 (p. ej., rifampicina, enzalutamida) reduce la exposición a avatrombopag y puede tener como resultado la reducción de los efectos en el recuento de plaquetas. Se espera que el uso concomitante de avatrombopag con inductores moderados o potentes de CYP2C9 reduzca la exposición a avatrombopag.

Enfermedades hepáticas crónicas

No se prevé que la disminución de la exposición al avatrombopag tenga un efecto clínicamente importante sobre el recuento de plaquetas debido a la duración del tratamiento, 5 días. No se recomienda ajustar la dosis (ver sección 5.2).

Trombocitopenia inmunitaria crónica

Aumente la dosis inicial recomendada de Doptelet cuando se utilice de forma concomitante con un inductor doble moderado o potente de CYP2C9 y CYP3A4/5 (ver Tabla 4 y sección 4.2). También se debe sopesar el aumento de la dosis inicial para los pacientes que reciben un inductor moderado o potente de CYP2C9.

En los pacientes que comiencen un tratamiento con inductores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o inductores moderados o potentes de CYP2C9, durante el tratamiento con avatrombopag, vigile el recuento de plaquetas y ajuste la dosis según proceda (ver Tabla 2, Tabla 3 y sección 4.2).

Medicamentos para el tratamiento de la TPI

Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la TPI en combinación con avatrombopag en los ensayos clínicos fueron, entre otros, corticosteroides, danazol, dapsona e inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Se debe vigilar el recuento de plaquetas cuando se combine avatrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la TPI con el fin de evitar recuentos de plaquetas fuera del intervalo recomendado.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de avatrombopag en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No se recomienda utilizar Doptelet durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos.

Lactancia

No existen datos relativos a la presencia de avatrombopag en la leche humana, a los efectos que puede causar en los niños lactantes o a los efectos en la galactogénesis. Se desconoce si avatrombopag o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Se ha identificado la presencia de avatrombopag en la leche de ratas en periodo de lactancia (ver sección 5.3). No se pueden excluir el riesgo en los niños lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre

Fertilidad

No se han establecido los efectos de avatrombopag en la fertilidad humana y no se puede descartar un riesgo. Los estudios realizados en animales demuestran que avatrombopag no afecta a la fertilidad de ratas macho y hembra, ni al desarrollo embrionario prematuro de las ratas (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Doptelet sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Enfermedades hepáticas crónicas

La seguridad de avatrombopag se ha evaluado en dos estudios aleatorios, doble ciego y controlados por placebo: ADAPT-1 y ADAPT-2. En ellos, 430 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y trombocitopenia recibieron avatrombopag (n = 274) o placebo (n = 156) y se sometieron a una evaluación de seguridad tras la dosis.

Trombocitopenia inmunitaria crónica

La seguridad del avatrombopag se evaluó en tres ensayos controlados y en un ensayo no controlado en los que participaron 161 pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica. Los datos de seguridad agrupados de estos cuatro ensayos incluyen 128 pacientes expuestos al avatrombopag durante una mediana de 29 semanas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican por el término preferido y el sistema de clasificación de órganos, así como por frecuencia. Las frecuencias se clasifican de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Población de los estudios con enfermedades hepáticas crónicas

| Sistema de clasificación de órganos (terminología de MedDRA*) | Frecuentes | Poco frecuentes | Frecuencia no conocida |
|--|-------------------|-------------------------|-------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | Anemia | |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | Hipersensibilidad |
| Trastornos vasculares | | Trombosis de vena porta | |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | | Dolor óseo Mialgia | |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Cansancio | Fiebre | |

* Diccionario médico para actividades de normalización (MedDRA), versión 19.1.

Población de los estudios con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica

| Sistema de clasificación de órganos terminología de MedDRA* | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|------------------------|---|
| Infecciones e infestaciones | Poco frecuentes | Forúnculo, tromboflebitis séptica, infección de las vías respiratorias altas |
| Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos) | Poco frecuentes | Mielofibrosis |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | Frecuentes | Trombocitopenia, anemia, esplenomegalia |
| | Poco frecuentes | Leucocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | Frecuencia no conocida | Hipersensibilidad |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | Frecuentes | Hiperlipidemia, disminución del apetito |
| | Poco frecuentes | Deshidratación, hipertrigliceridemia, aumento del apetito, déficit de hierro |
| Trastornos psiquiátricos | Poco frecuentes | Labilidad emocional |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo, molestias cefálicas, migraña, parestesia |
| | Poco frecuentes | Accidente cerebrovascular, trastorno cognitivo, disgeusia, hipoestesia, alteración sensorial, accidente isquémico transitorio |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Sensación anómala en los ojos, irritación ocular, prurito ocular, tumefacción ocular, aumento del lagrimeo, molestias oculares, fotofobia, oclusión de la arteria retiniana, visión borrosa, alteración visual |
| Trastornos del oído y del laberinto | Poco frecuentes | Dolor de oídos, hiperacusia |
| Trastornos cardiacos | Poco frecuentes | Infarto de miocardio |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Hipertensión |
| | Poco frecuentes | Trombosis venosa profunda, trombosis venosa yugular, vasoconstricción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Frecuentes | Epistaxis, disnea |
| | Poco frecuentes | Hemoptisis, congestión nasal, embolia pulmonar |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal alto, flatulencia |
| | Poco frecuentes | Molestias abdominales, distensión abdominal, dolor abdominal bajo, varices anorrectales, estreñimiento, eructos, enfermedad por reflujo gastroesofágico, glosodinia, hemorroides, parestesia oral, tumefacción lingual, trastorno lingual |
| Trastornos hepatobiliares | Poco frecuentes | Trombosis de vena porta |
| Trastornos de la piel y del tejido | Frecuentes | Exantema, acné, petequias, prurito |

| Sistema de clasificación de órganos terminología de MedDRA* | Frecuencia | Reacción adversa |
|---|-----------------|--|
| subcutáneo | Poco frecuentes | Alopecia, piel seca, equimosis, hiperhidrosis, trastorno de la pigmentación, exantema pruriginoso, hemorragia cutánea, irritación cutánea |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | Frecuentes | Artralgia, dolor de espalda, dolor en las extremidades, mialgia, dolor musculoesquelético |
| | Poco frecuentes | Artropatía, molestias en las extremidades, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor torácico musculoesquelético |
| Trastornos renales y urinarios | Poco frecuentes | Hematuria |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | Poco frecuentes | Menorragia, dolor en los pezones |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Muy frecuentes | Cansancio |
| | Frecuentes | Astenia |
| | Poco frecuentes | Molestias torácicas, hambre, dolor, tumefacción periférica |
| Exploraciones complementarias | Frecuentes | Glucosa en sangre aumentada, recuento de plaquetas aumentado, glucosa en sangre disminuida, triglicéridos en sangre aumentados, lactato-deshidrogenasa en sangre aumentada, recuento de plaquetas disminuido, alanina-aminotransferasa aumentada, gastrina en sangre aumentada |
| | Poco frecuentes | Aspartato-aminotransferasa aumentada, presión arterial aumentada, frecuencia cardíaca irregular, enzimas hepáticas aumentadas |

* Diccionario médico para actividades de normalización (MedDRA), versión 19.1.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Eventos tromboembólicos

En los ensayos clínicos ADAPT-1 y ADAPT-2 en pacientes con trombocitopenia y enfermedad hepática crónica, se produjo un evento durante el tratamiento de trombosis de vena porta en un paciente (n = 1/430). Este evento se notificó 14 días después de que finalizara el tratamiento con Doptelet. Esta reacción adversa se evaluó como poco grave.

En los cuatro ensayos clínicos agrupados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, se observaron eventos tromboembólicos en el 7% (9/128) de los pacientes. El único evento tromboembólico que se produjo en más de 1 paciente individual fue accidente cerebrovascular, que ocurrió en el 1,6% (2/128).

Trombocitopenia tras la suspensión del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica

En los cuatro ensayos clínicos agrupados en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica, tras la suspensión del tratamiento se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas hasta niveles inferiores al valor inicial en el 8,6% (11/128) de los pacientes tratados con avatrombopag.

Reacciones de hipersensibilidad

Reacciones de hipersensibilidad que incluyen prurito, exantema, tumefacción facial y tumefacción lingual.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No existe ningún antídoto específico para una sobredosis con avatrombopag. En caso de que se produzca o se sospeche que se ha producido una sobredosis, deberá interrumpirse el tratamiento con Doptelet y deberá supervisarse exhaustivamente el recuento de plaquetas, puesto que ese medicamento aumenta la cantidad de plaquetas en función de la dosis administrada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antihemorrágicos, otros hemostáticos sistémicos, código ATC: B02BX08

Mecanismo de acción

Avatrombopag es una molécula pequeña activa por vía oral que actúa como agonista del receptor de la trompoyetina (TPO) que estimula la proliferación y diferenciación de megacariocitos de las células progenitoras de la médula ósea, dando como resultado un aumento en la producción de plaquetas. Avatrombopag no compite con la TPO para unirse al receptor de la TPO y su efecto se suma a la TPO en la producción de plaquetas.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios en enfermedades hepáticas crónicas

La eficacia y seguridad de avatrombopag para el tratamiento en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas y un recuento de plaquetas $<50 \times 10^9/l$ que tenían programada una intervención se evaluó en dos estudios de Fase 3 diseñados de manera idéntica, multicéntricos, aleatorios, doble ciego y controlados por placebo (ADAPT-1 y ADAPT-2). En cada estudio, se asignó a los pacientes de la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo ($<40 \times 10^9/l$) o de la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto (entre ≥ 40 y $< 50 \times 10^9/l$) en función de sus valores basales relativos al recuento de plaquetas. A continuación, se asignó aleatoriamente a los pacientes avatrombopag o placebo en una proporción de 2:1.

Los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo recibieron 60 mg de avatrombopag o su equivalente en placebo una vez al día durante 5 días, y los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto recibieron 40 mg de avatrombopag o su equivalente

en placebo una vez al día durante 5 días. Los pacientes que cumplían con los requisitos tenían programada una intervención (intervenciones con riesgo bajo de hemorragia, como endoscopias y colonoscopias [60,8%]; riesgo medio de hemorragia, como biopsias hepáticas y quimioembolización para carcinomas hepatocelulares [17,2%]; o riesgo alto de hemorragia, como intervenciones odontológicas y ablación por radiofrecuencia [22,1%]) entre 5 y 8 días tras la última dosis del tratamiento. Las poblaciones de pacientes eran similares en las cohortes con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo y alto respecto, y estaban formados por un 66% de hombres y un 35% de mujeres con una edad media de 58 años. El 61% era de raza blanca, el 34% de raza asiática y el 3% de raza negra. El 24,8% de los pacientes tenía 65 años o más, el 4,6% tenía 75 años o más, y solo 1 paciente (0,2%) tenía 85 años o más. Las puntuaciones de los pacientes según la clasificación MELD eran de < 10 (37,5%), de 10 a 14 (46,3%) y de > 14 a < 24 (16,2%), e incluían a pacientes de clase A (56,4%), clase B (38,1%) y clase C (5,6%) según la escala Child-Pugh.

En el ADAPT-1, se repartieron de forma aleatoria 231 pacientes: 149 al grupo de avatrombopag y 82 al grupo de placebo. En la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo, el valor de referencia medio para el grupo tratado con avatrombopag era de $31,1 \times 10^9/l$, y para el grupo tratado con placebo era de $30,7 \times 10^9/l$. En la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto, el valor de referencia medio para el grupo tratado con avatrombopag era de $44,3 \times 10^9/l$, y para el grupo tratado con placebo era de $44,9 \times 10^9/l$.

En el ADAPT-2, se repartieron de forma aleatoria 204 pacientes: 128 al grupo de avatrombopag y 76 al grupo de placebo. En la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo, el valor de referencia medio para el grupo tratado con avatrombopag era de $32,7 \times 10^9/l$, y para el grupo tratado con placebo era de $32,5 \times 10^9/l$. En la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto, el valor de referencia medio para el grupo tratado con avatrombopag era de $44,3 \times 10^9/l$, y para el grupo tratado con placebo era de $44,5 \times 10^9/l$.

Los participantes se definieron como pacientes que no requerían una transfusión de plaquetas ni ningún tratamiento de rescate por hemorragias tras la aleatorización y hasta 7 días tras la intervención programada. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

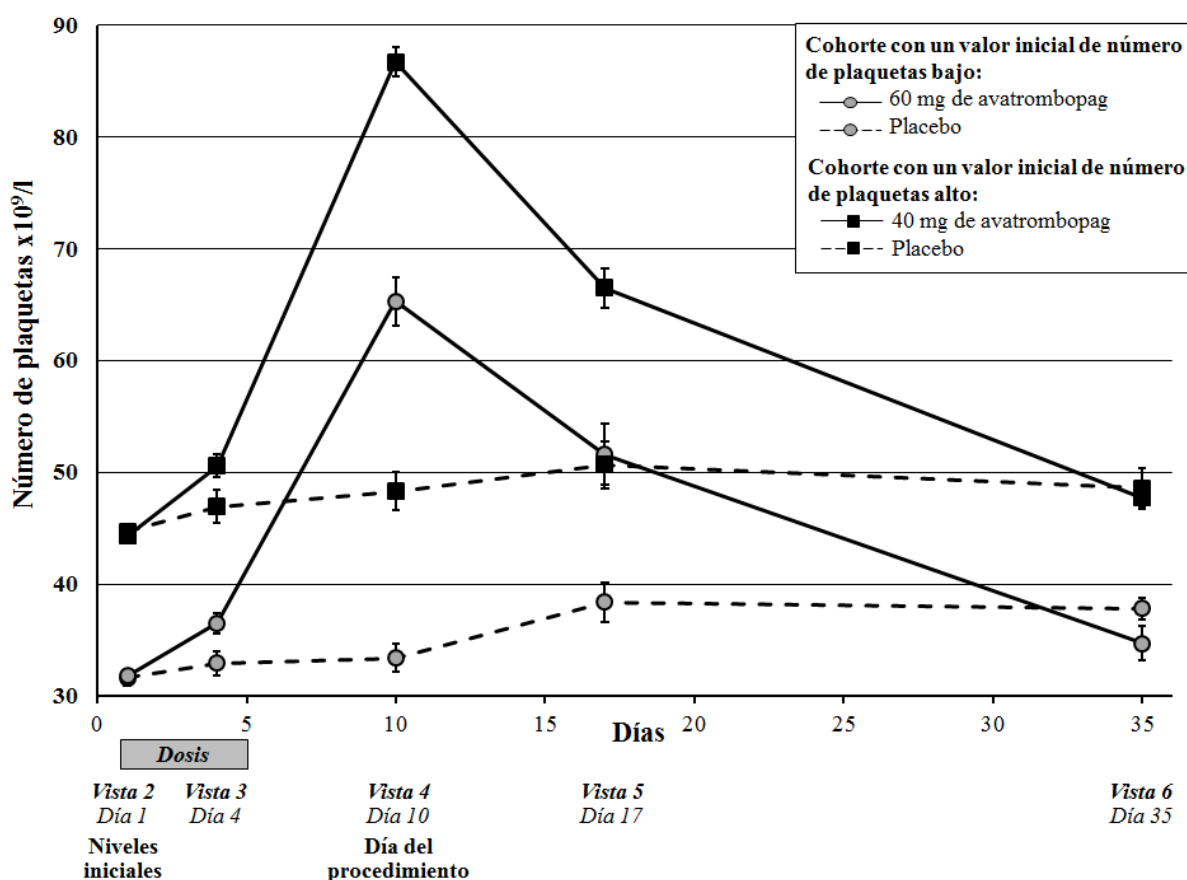
Tabla 5: Resultados de la eficacia por grupo de tratamiento y cohorte según los valores basales del recuento de plaquetas - ADAPT-1 y ADAPT-2

| Cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo ($< 40 \times 10^9/l$) | | | | |
|---|-----------------------------|--|-----------------------------|--|
| Categoría | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
| | Placebo (n = 48) | Avatrombopag 60 mg (n = 90) | Placebo (n = 43) | Avatrombopag 60 mg (n = 70) |
| Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias | | | | |
| Participantes <i>IC del 95%^a</i> | 23% (11, 35) | 66% (56, 75) | 35% (21, 49) | 69% (58, 79) |
| Valor P^b | < 0,0001 | | 0,0006 | |
| Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/l$ el día de la intervención | | | | |
| Participantes <i>IC del 95%^a</i> | 4% (0, 10) | 69% (59, 79) | 7% (0, 15) | 67% (56, 78) |
| Valor P^b | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención | | | | |
| Media (DT) $\times 10^9/l$ | 0,8 (6,4) | 32,0 (25,5) | 3,0 (10,0) | 31,3 (24,1) |
| Media $\times 10^9/l$ | 0,5 | 28,3 | 0,5 | 28,0 |
| Valor P^c | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Nivel de referencia con un recuento de plaquetas alto (de ≥ 40 a $< 50 \times 10^9/l$) | | | | |
| Categoría | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
| | Placebo (n = 34) | Avatrombopag 40 mg (n = 59) | Placebo (n = 33) | Avatrombopag 40 mg (n = 58) |
| Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias | | | | |
| Participantes <i>IC del 95%^a</i> | 38% (22, 55) | 88% (80, 96) | 33% (17, 49) | 88% (80, 96) |
| Valor P^b | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de $\geq 50 \times 10^9/l$ el día de la intervención | | | | |
| Participantes <i>IC del 95%^a</i> | 21% (7, 34) | 88% (80, 96) | 39% (23, 56) | 93% (87, 100) |
| Valor P^b | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención | | | | |
| Media (DT) $\times 10^9/l$ | 1,0 (9,3) | 37,1 (27,4) | 5,9 (14,9) | 44,9 (33,0) |
| Media $\times 10^9/l$ | 0,0 | 33,0 | 3,3 | 41,3 |
| Valor P^c | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| <p>a Intervalo de confianza bilateral del 95% con base en una aproximación normal.</p> <p>b Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.</p> <p>c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.</p> | | | | |

Se observó un aumento cuantificado en el recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento con avatrombopag a lo largo del tiempo desde el Día 4 tras la dosis, con un pico el Día 10-13 seguido de

un descenso hasta casi alcanzar los valores basales el Día 35 (Figura 1); la cantidad media de plaquetas se mantuvo en $\geq 50 \times 10^9/l$ el Día 17 (Visita 5).

Figura 1: Cantidad media de plaquetas (+/- error estándar) por días desde el comienzo de la dosis por grupo de tratamiento y cohorte del valor basal del recuento de plaquetas - ADAPT-1 y ADAPT-2 agrupados



La eficacia de avatrombopag era similar en los distintos subgrupos de la población agrupada del estudio de Fase 3 (ADAPT-1 y ADAPT-2). La proporción de sujetos que no requerían una transfusión de plaquetas ni ningún tratamiento de rescate por hemorragias fue similar, en términos generales, en todos los subgrupos.

Estudios en trombocitopenia inmunitaria crónica

La eficacia de Doptelet en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria crónica se evaluó en un ensayo de Fase 3, multicéntrico, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo (Estudio 302). Los pacientes habían recibido anteriormente uno o más tratamientos previos para la trombocitopenia inmunitaria crónica y tenían un promedio de recuentos de plaquetas medio y basal $< 30 \times 10^9/l$. Los pacientes fueron estratificados centralmente en función de su situación en cuanto a esplenectomía, el recuento de plaquetas inicial (≤ 15 o $> 15 \times 10^9/l$) y el uso de medicación concomitante para la trombocitopenia inmunitaria crónica y, a continuación, fueron aleatorizados (2:1) a recibir avatrombopag o placebo durante 6 meses. Los pacientes recibieron una dosis inicial de 20 mg una vez al día, con ajuste posterior de la dosis en función de la respuesta plaquetaria.

Además, los pacientes podían suspender progresivamente los medicamentos concomitantes para la TPI y recibir tratamientos de rescate conforme a la práctica clínica local. Más de la mitad de todos los pacientes de cada grupo de tratamiento había recibido ≥ 3 tratamientos previos para la TPI y el 29% de los pacientes tratados con placebo y el 34% de los tratados con avatrombopag se habían sometido a una esplenectomía previa.

Se aleatorizó a 49 pacientes, 32 a avatrombopag y 17 a placebo, con una media (DT) del recuento de plaquetas inicial similar en ambos grupos de tratamiento ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ y $12,7 [7,8] \times 10^9/l$, respectivamente). La mediana de la edad era de 44 años, el 63% eran mujeres y el 94% eran de raza blanca, el 4% de raza asiática y el 2% de raza negra. Un total del 8,2% de los pacientes tenía 65 años o más y ningún paciente tenía 75 años o más. La mediana de la duración de la exposición fue de 26 semanas para los pacientes tratados con avatrombopag y de 6 semanas para los tratados con placebo. El criterio principal de valoración de la eficacia en este ensayo fue el número acumulado de semanas en las que el recuento de plaquetas era $\geq 50 \times 10^9/l$ durante el periodo de tratamiento de 6 meses en ausencia de tratamiento de rescate. Los pacientes tratados con avatrombopag tuvieron una duración mayor de un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ en ausencia de tratamiento de rescate que los que recibieron placebo (mediana 12,4 [0, 25] frente a 0 [0, 2] semanas, respectivamente, $p < 0,0001$) (ver Tabla 6).

Tabla 6: Número acumulado de semanas de respuesta plaquetaria – Estudio 302

| Criterio principal de valoración de la eficacia | Avatrombopag (n = 32) | Placebo (n = 17) |
|---|--------------------------|---------------------|
| Número acumulado de semanas con una respuesta plaquetaria* | | |
| Media (DT) | 12,0 (8,75) | 0,1 (0,49) |
| Mediana | 12,4 | 0,0 |
| Mín., máx. | 0, 25 | 0, 2 |
| Valor P de la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon | < 0,0001 | |

* El número acumulado de semanas de respuesta plaquetaria se define como el número total de semanas en las que el recuento de plaquetas fue $\geq 50 \times 10^9/l$ durante 6 meses de tratamiento en ausencia de tratamiento de rescate.

Además, una proporción mayor de pacientes del grupo de tratamiento con avatrombopag tuvo un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ el día 8 en comparación con el grupo del placebo (21/32; 66% frente a 0/17; 0,0%, respectivamente; IC del 95% [47, 86]; $p < 0,0001$). Aunque pocos sujetos estaban recibiendo medicamentos concomitantes para la TPI en el momento inicial, una proporción mayor de pacientes del grupo de tratamiento con avatrombopag experimentó una reducción del uso de medicamentos concomitantes para la TPI con respecto al momento inicial en comparación con el grupo del placebo (5/15; 33% frente a 0/7; 0,0%, respectivamente; IC del 95% [12, 62]; $p = 0,1348$).

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Doptelet en los diferentes grupos de población pediátrica con trombocitopenia provocada por una enfermedad hepática (ver sección 4.2 para consultar información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las curvas de concentración plasmática y tiempo tras la administración oral de avatrombopag se caracterizaban por un breve retraso (entre 0,5 y 0,75 horas) con una exposición máxima de entre 6 y 8 horas tras la dosis. En un estudio farmacocinético de varias dosis con voluntarios sanos, el equilibrio estacionario se había alcanzado el día 5 de la administración de la dosis. Se llevaron a cabo estudios clínicos abiertos, aleatorios, con grupos cruzados y de diseño duplicado con pacientes sanos para evaluar los efectos de alimentos con altos y bajos niveles de grasa en la biodisponibilidad y variabilidad farmacocinética de avatrombopag. La administración con este tipo de alimentos no tuvo ningún efecto de trascendencia clínica en el índice ($C_{m\acute{a}x}$) o grado (ABC) de exposición de avatrombopag. Sin embargo, se produjo una reducción significativa (del 50% aproximadamente) en la variabilidad intraindividual e interindividual del ABC y el valor $C_{m\acute{a}x}$ de avatrombopag al administrarse con alimentos (ver secciones 4.2 y 4.5).

Interacción con alimentos

La administración de avatrombopag con alimentos con alto o bajo contenido en grasa no tuvo como resultado cambios de trascendencia clínica en el índice o el grado de absorción de avatrombopag. Sin embargo, la administración de avatrombopag con alimentos con alto o bajo contenido en grasa redujo la variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual de avatrombopag en un 50% aproximadamente. Por lo tanto, se recomienda administrar avatrombopag con alimentos (ver sección 4.2).

Distribución

Los estudios *in vitro* sugieren que avatrombopag presenta altos niveles de fijación a las proteínas de plasma humanas (> 96%). El volumen aparente de distribución de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia y enfermedades hepáticas crónicas, en función del análisis farmacocinético de la población, es de 180 l aproximadamente y el volumen aparente de distribución en pacientes con trombocitopenia inmunitaria crónica es de 235 l aproximadamente. Esto sugiere que avatrombopag se distribuye de manera extensa.

Biotransformación

CYP2C9 y CYP3A4 son los principales compuestos que participan en el metabolismo oxidativo de avatrombopag. Avatrombopag es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp), que participa en su transporte, aunque no se esperan diferencias con trascendencia clínica en el aumento del recuento de plaquetas cuando se administra avatrombopag junto a un inhibidor potente de P-gp. En función de los estudios *in vitro*, no se espera que ninguna otra proteína transportadora (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, y OAT3) afecte de manera significativa a la disposición de avatrombopag.

Tabla 7: Interacciones de medicamentos: cambios en las propiedades farmacocinéticas de avatrombopag en presencia de medicamentos administrados de forma simultánea

| Medicamento administrado de forma simultánea* | Índice medio geométrico [IC del 90%] de la actividad farmacocinética de avatrombopag con/sin medicamento administrado de forma simultánea* (sin efecto = 1,00) | |
|--|--|----------------------|
| | ABC _{0-inf} | C _{máx} |
| Inhibidores potentes de la CYP3A | | |
| Itraconazol | 1,37 (1,10, 1,72) | 1,07 (0,86, 1,35) |
| Inhibidor moderado de CYP3A y CYP2C9 | | |
| Fluconazol | 2,16 (1,71, 2,72) | 1,17 (0,96, 1,42) |
| Inductor moderado de CYP2C9 e inductor potente de CYP3A | | |
| Rifampina | 0,57 (0,47, 0,62) | 1,04 (0,88, 1,23) |
| Inhibidor de P-gp | | |
| Ciclosporina | 0,83 (0,65, 1,04) | 0,66 (0,54, 0,82) |
| Inhibidor moderado de CYP3A y P-gp | | |
| Verapamilo | 1,61 (1,21, 2,15) | 1,26 (0,96, 1,66) |

*en situación de equilibrio, excepto en el caso de la ciclosporina, que se administró en forma de dosis única

Efectos de avatrombopag

Avatrombopag no actúa como inhibidor de CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, no actúa como inductor de CYP1A, CYP2B6, CYP2C y CYP3A, e induce débilmente a CYP2C8 y CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag actúa como inhibidor de los transportadores de aniones orgánicos 1 y 3, y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP, por su sigla en inglés), pero no de los polipéptidos transportadores de aniones orgánicos 1B1 y 1B3, ni del transportador de cationes orgánicos 2 *in vitro*.

Efectos de las proteínas transportadoras

Avatrombopag es un sustrato de la glucoproteína-P (P-gp), que participa en su transporte (ver Tabla 7.) El Avatrombopag no es un sustrato de OATP1B1 OATP1B3, OCT2, OAT1 y OAT3.

Eliminación

La vía predominante de excreción de avatrombopag es a través de las heces. Tras la administración de una única dosis de ¹⁴C-avatrombopag de 20 mg a un grupo de voluntarios sanos (hombres), el 88% de la dosis se eliminó a través de las heces y el 6% a través de la orina. Del 88% de sustancias relacionadas con medicamentos en las heces, el 77% se identificó como sustancia original (34%) y 4-hidroximetabolito (44%). No se detectaron metabolitos de avatrombopag en el plasma.

La semivida de eliminación media en el plasma de avatrombopag (% de coeficiente de variación) es de, aproximadamente, 19 horas (19%). Se calcula que la media (% de coeficiente de variación) de eliminación de avatrombopag es de 6,9 l/h (29%).

Linealidad

Avatrombopag demostró propiedades farmacocinéticas proporcionales a la dosis tras administrar dosis únicas de entre 10 mg (0,5 veces la dosis mínima aprobada) y 80 mg (1,3 veces la dosis máxima recomendada).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

El análisis farmacocinético de las concentraciones de avatrombopag en el plasma de la población utilizada en los estudios clínicos, que incluía a sujetos sanos y pacientes con trombocitopenia provocada por hepatopatía crónica o sujetos sanos y pacientes con TPI, de los cuales el 11% (84/787) y el 4% (24/577) tenían 65 años o más, respectivamente, sugería que la exposición a avatrombopag no está condicionada por la edad (ver sección 4.2).

Grupos raciales o étnicos

El análisis farmacocinético de las concentraciones de avatrombopag en el plasma de la población utilizada en los estudios clínicos, que incluía a sujetos sanos, pacientes con trombocitopenia provocada por enfermedades hepáticas crónicas y pacientes con TPI, sugería que la exposición a avatrombopag era similar en los distintos grupos raciales que se estudiaron.

Insuficiencia renal

Los estudios en humanos demostraron que la vía renal no es una vía principal para la excreción de avatrombopag inalterado o la eliminación de sus metabolitos. En función del perfil metabólico conocido de avatrombopag y del hecho que solo el 6% de la dosis se elimine a través de la orina, la probabilidad de que las propiedades farmacocinéticas de avatrombopag tengan efectos en la insuficiencia renal se considera muy baja (ver secciones 4.2 y 4.8).

El análisis farmacocinético de avatrombopag en sujetos sanos y pacientes con trombocitopenia provocada por enfermedades hepáticas crónicas sugería que las exposiciones entre sujetos sanos y sujetos con insuficiencia renal moderada o leve eran similares (CrCL \geq 30 ml/min, Cockcroft-Gault).

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de avatrombopag no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCL < 30 m/min, Cockcroft-Gault), lo que incluye a pacientes que requieren hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

Un análisis farmacocinético de la población estudió las exposiciones de avatrombopag en el plasma de pacientes con insuficiencia hepática moderada o leve en función de las puntuaciones del modelo de enfermedad hepática terminal (escala MELD, por sus siglas en inglés) y de la escala Child-Turcotte-Pugh. No se observaron diferencias con trascendencia clínica en las exposiciones de avatrombopag entre los pacientes con puntuaciones de la escala Child-Turcotte-Pugh (intervalo = de 5 a 12) o de la escala MELD (intervalo = de 4 a 23) y los sujetos sanos. La exposición de avatrombopag en el plasma era comparable en pacientes con hepatopatía crónica provocada por una hepatitis viral (n = 242), esteatohepatitis no alcohólica (n = 45) y esteatosis hepática alcohólica (n = 49) en los estudios pivotaes de Fase 3, así como en sujetos sanos (n = 391). Debido a la cantidad limitada de información disponible, solo se deberá utilizar avatrombopag en pacientes de clase C según la escala Child-Pugh si los beneficios previstos superan los riesgos previstos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Avatrombopag no estimula la producción de plaquetas en ratones, ratas, monos o perros debido a su característica única como agonista del receptor de la TPO. Por lo tanto, los datos de los estudios en estos animales no indican de forma exhaustiva los posibles efectos adversos en humanos relacionados con el aumento del recuento de plaquetas provocado por avatrombopag.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. La toxicidad principal de avatrombopag en estudios pivotaes con dosis repetidas se identificó en el estómago con dosis altas y los márgenes de seguridad adecuados al compararse con la exposición a la dosis máxima recomendada para humanos; estos efectos fueron reversibles incluso en los estudios de toxicidad crónica.

Carcinogénesis

En los estudios de carcinogénesis de dos años en ratones y ratas, se produjeron tumores gástricos (carcinoides) en las células neuroendocrinas (células similares a las enterocromafines o células ECL) del estómago con dosis altas. Se consideró que los carcinoides gástricos fueron probablemente provocados por la hipergastrinemia prolongada observada en estudios de la toxicidad. Se considera generalmente que los carcinoides gástricos relacionados con la hipergastrinemia en roedores tienen poco riesgo o relevancia para los humanos.

Avatrombopag no tenía efectos mutógenos en un ensayo bacteriano *in vitro* de mutación inversa (prueba Ames) o efectos clastógenos en un ensayo *in vitro* de anomalías cromosómicas de linfocitos humanos ni en un ensayo *in vivo* de los micronúcleos de la médula ósea de las ratas.

Toxicología y farmacología en animales

En estudios de toxicidad con dosis repetidas y duración de 4 semanas o más, se observaron lesiones gástricas relacionadas con el tratamiento en ratones, ratas y monos (*Macaca fascicularis*). En estas especies, avatrombopag se asoció con los cambios histopatológicos en la mucosa del estómago glandular, caracterizados por la degeneración del epitelio glandular y un descenso en las células parietales adultas. Este efecto no se asoció a una respuesta inflamatoria ni a ninguna evidencia de erosión ni de formación de úlceras. La gravedad de las lesiones gástricas dependía de la dosis y la duración del tratamiento con avatrombopag, y se demostró una clara tendencia hacia la reversibilidad durante el periodo de recuperación. Las exposiciones (ABC) con dosis que no mostraron lesiones gástricas en las especies del estudio fueron entre 3 y 33 veces más altas que las exposiciones en humanos con la dosis máxima recomendada para humanos.

Toxicidad para la reproducción y el desarrollo

Avatrombopag no afectó a la fertilidad ni al desarrollo embrionario prematuro de ratas macho en 22 exposiciones, ni de ratas hembra en 114 exposiciones, el ABC observada en pacientes con la dosis recomendada de 60 mg una vez al día.

Excreción en la leche

Avatrombopag estaba presente en la leche de ratas en periodo de lactancia tras la administración de avatrombopag etiquetado como radiactivo. Los parámetros farmacocinéticos de avatrombopag en la leche eran similares a los presentes en el plasma con un cociente de exposición de radioactividad relacionada con avatrombopag (leche/plasma) de 0,94.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de toxicología juvenil de 10 semanas en ratas, se administró avatrombopag en dosis de 20 a 300 mg/kg al día. No se observaron muertes ni signos clínicos relacionados con el producto investigado con dosis de hasta 300 mg/kg al día. En el estómago, se produjeron degeneración dependiente de la dosis, hiperplasia regenerativa y atrofia del epitelio glandular con dosis de 100 y 300 mg/kg al día; las exposiciones a dosis de 100 mg/kg al día en ratas macho fueron 14 veces mayores que el AUC observado en los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. El avatrombopag no causó cambios gástricos en ratas jóvenes macho a exposiciones 7 veces mayores que el AUC observado en los pacientes tratados con la dosis máxima recomendada de 60 mg una vez al día. También se observó un aumento de la incidencia de mineralización focal basal en los riñones de las hembras con dosis de 300 mg/kg al día (la exposición en las ratas hembra fue 50 veces mayor que la exposición en el ser humano basada en el AUC con la dosis de 60 mg diarios).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato
Celulosa microcristalina (E460[i])
Crospovidona tipo B (E1202)
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearato de magnesio (E470b)

Recubrimiento del comprimido

Alcohol polivinílico (E1203)
Talco (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster (película de aluminio laminada con poliamida y policloruro de vinilo con cubierta de tereftalato de polietileno y aluminio rompible) con 10 o 15 comprimidos recubiertos con película. Cada caja contiene un blíster de 10 o 15 comprimidos recubiertos con película o dos blísteres de 15 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 de junio de 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE DE CARTÓN EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doptelet 20 mg, comprimidos recubiertos con película
avatrombopag

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de maleato de avatrombopag
equivalente a 20 mg de avatrombopag.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, ver el prospecto para obtener más información.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

10 comprimidos recubiertos con película
15 comprimidos recubiertos con película
30 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Doptelet 20 mg, comprimidos
avatrombopag

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Doptelet 20 mg, comprimidos recubiertos con película avatrombopag

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Doptelet y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Doptelet
3. Cómo tomar Doptelet
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Doptelet
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Doptelet y para qué se utiliza

Doptelet contiene una sustancia activa denominada avatrombopag. Pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como agonistas de receptores de trombopoyetina.

Doptelet se utiliza en adultos con hepatopatía crónica para tratar los niveles bajos de plaquetas (trombocitopenia) antes de someterse a una intervención médica en la que exista riesgo de hemorragia.

Doptelet se utiliza para tratar a adultos con niveles bajos de plaquetas debidos a trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica cuando un tratamiento previo para la TPI (como, por ejemplo, corticosteroides o inmunoglobulinas) no ha funcionado suficientemente bien.

Doptelet ayuda a aumentar el recuento de plaquetas en la sangre. Las plaquetas son células sanguíneas que contribuyen a que la sangre se coagule para reducir o evitar hemorragias.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Doptelet

No tome Doptelet

- si es alérgico al avatrombopag o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Doptelet.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Doptelet si:

- existe riesgo de que se produzcan coágulos en las venas o arterias, o sus familiares han tenido coágulos en la sangre.
- tiene otro trastorno de la sangre conocido como síndrome mielodisplásico (SMD); tomar Doptelet puede empeorar el SMD.

Es posible que **aumente el riesgo de coágulos en la sangre** a medida que se va haciendo mayor si:

- ha tenido que quedarse en la cama durante un tiempo prolongado
- tiene cáncer
- está tomando pastillas anticonceptivas o un tratamiento de reposición hormonal
- se ha sometido a una operación o ha sufrido una lesión recientemente
- tiene sobrepeso
- fuma
- tiene una enfermedad hepática crónica avanzada

Si alguno de los anteriores es aplicable a su caso (o no está seguro), consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar Doptelet.

Análisis de sangre para el recuento de plaquetas

Si interrumpe el tratamiento con Doptelet, es probable que su recuento de plaquetas descienda al nivel previo al tratamiento o incluso por debajo de este, con riesgo de hemorragia. Esto puede suceder en un plazo de días. Se vigilará el recuento de plaquetas y su médico comentará con usted las precauciones apropiadas.

Pruebas para comprobar la médula ósea

En las personas que tienen problemas de médula ósea, los medicamentos como Doptelet podrían empeorar dichos problemas. Los signos de cambios en la médula ósea pueden manifestarse por resultados anómalos en los análisis de sangre. Es posible que su médico también le realice pruebas para inspeccionar directamente la médula ósea durante el tratamiento con Doptelet.

Niños y adolescentes

No suministre Doptelet a personas menores de 18 años. Se desconoce la seguridad y eficacia de este medicamento en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Doptelet

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Si está tomando otros medicamentos para la TPI, es posible que tenga que tomarlos en dosis más bajas o interrumpirlos durante el tratamiento con Doptelet.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. No se recomienda el uso de Doptelet durante embarazos ni en mujeres fértiles que no utilicen métodos anticonceptivos.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Doptelet. Este medicamento puede transferirse a través de la leche materna. Su médico deberá decidir si las ventajas de la lactancia son mayores que los posibles riesgos para el bebé durante este periodo.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Doptelet afecte a la capacidad de conducir, ir en bicicleta o utilizar herramientas o máquinas.

Doptelet contiene lactosa

Doptelet contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Doptelet

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Si tiene una enfermedad hepática crónica y un recuento bajo de plaquetas, se debe programar su intervención para 5 a 8 días después de la última dosis de Doptelet.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica, su médico le indicará qué cantidad de Doptelet debe tomar y con qué frecuencia.

Qué cantidad tomar

Si tiene una enfermedad hepática crónica y tiene una intervención invasiva programada

- Doptelet está disponible en comprimidos de 20 mg La dosis recomendada habitualmente es de 40 mg (2 comprimidos) o 60 mg (3 comprimidos) al día durante 5 días seguidos.
- La dosis dependerá del recuento de plaquetas.
- Su médico o farmacéutico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica

- La dosis inicial recomendada habitual es de 20 mg (1 comprimido) al día. Si está tomando otros ciertos medicamentos, es posible que necesite una dosis inicial diferente.
- Su médico o farmacéutico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.
- Su médico vigilará su recuento de plaquetas periódicamente y ajustará la dosis según sea necesario.

Cómo tomar este medicamento

- Trague los comprimidos enteros y tómelos con alimentos a la misma hora cada día que tome Doptelet.

Si tiene una enfermedad hepática crónica y un recuento bajo de plaquetas

- Empiece a tomar Doptelet entre 10 y 13 días antes de la intervención médica planificada.
- Su médico o farmacéutico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Si tiene trombocitopenia inmunitaria crónica

- Su médico o farmacéutico le dirá cuántos comprimidos debe tomar y en qué momento.

Si toma más Doptelet del que debe

- Póngase en contacto con un médico o farmacéutico inmediatamente.

Si olvidó tomar Doptelet

- Tome la dosis olvidada lo antes posible y después tome la próxima dosis a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Doptelet

Tome Doptelet durante el tiempo que le haya indicado su médico. No interrumpa su tratamiento con Doptelet a menos que se lo indique su médico.

Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Diríjase a su médico o farmacéutico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos.

Se han notificado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con Doptelet en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica:

Frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

- cansancio

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada 100 personas)

- disminución del recuento de glóbulos rojos (anemia)
- coágulos de sangre en la vena porta (vaso sanguíneo que transporta la sangre al hígado desde el intestino), lo que puede dar como resultado dolor o inflamación en la parte superior del abdomen
- dolor en los huesos
- dolores musculares
- fiebre

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas que incluyen hinchazón de la cara, hinchazón de la lengua y cambios en la piel tales como erupción y picor

Se han notificado los siguientes efectos adversos asociados al tratamiento con Doptelet en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de una de cada diez personas)

- cansancio
- dolor de cabeza

Frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada diez personas)

- dolor de espalda, dolor muscular, dolor en las articulaciones, dolor en los brazos o las piernas
- molestias o dolor en los huesos, músculos, ligamentos, tendones y nervios
- náuseas, diarrea, vómitos, dolor abdominal, gases digestivos
- mareo, molestias en la cabeza, migraña
- disminución del apetito
- debilidad
- hemorragia nasal
- erupción en la piel, picor, acné, manchas rojas en la piel
- sensación de hormigueo, pinchazos o adormecimiento
- aumento de tamaño del bazo
- falta de aliento
- elevación de la presión arterial
- tendencia a la formación de hematomas o a las hemorragias (nivel bajo de plaquetas)

Efectos adversos frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre

- aumento de las grasas (colesterol, triglicéridos)
- aumento o disminución del azúcar en sangre (glucosa)
- aumento de una enzima hepática (alanina-aminotransferasa)
- aumento de la lactato-deshidrogenasa
- aumento de la gastrina
- disminución del número de glóbulos rojos (anemia)
- aumento o disminución del número de plaquetas

Poco frecuentes (pueden afectar a hasta una de cada 100 personas)

- enrojecimiento, hinchazón y dolor en una vena causados por un coágulo de sangre
- dolor, hinchazón y sensibilidad a la palpación en una de las piernas (generalmente en la pantorrilla), con la piel caliente en la zona afectada (signos de un coágulo de sangre en una vena profunda)
- coágulos de sangre en las venas que transportan sangre desde el cerebro
- estrechamiento de los vasos sanguíneos (vasoconstricción)
- falta de aliento repentina, especialmente cuando se acompaña de dolor punzante en el pecho y/o de respiración rápida, que podrían ser signos de un coágulo de sangre en los pulmones
- obstrucción o estrechamiento de la vena que transporta sangre al hígado
- ictus o ictus transitorio
- infarto de miocardio
- latido cardíaco irregular
- hemorroides
- dilatación de las venas del recto
- inflamación (hinchazón) e infección de la nariz, los senos paranasales, la garganta, las amígdalas o el oído medio (infección de las vías respiratorias altas)
- formación de tejido cicatricial en la médula ósea
- pérdida de agua o de líquidos corporales (deshidratación)
- aumento del apetito, hambre
- inestabilidad emocional
- pensamiento anómalo
- alteraciones en los sentidos del gusto, el olfato, el oído y la vista
- problemas oculares tales como irritación, molestias, picor, hinchazón, lagrimeo, sensibilidad a la luz, visión borrosa, alteración de la visión, pérdida de visión
- dolor de oído
- aumento de la sensibilidad a los sonidos cotidianos
- tos con sangre
- congestión nasal
- dolor, molestias o hinchazón en el abdomen
- estreñimiento
- eructos
- reflujo ácido
- sensación de ardor o escozor en la boca
- adormecimiento de la boca, hinchazón de la lengua, problemas en la lengua
- entumecimiento
- caída del cabello
- forúnculos
- piel seca
- manchas moradas oscuras en la piel (salida de sangre de los vasos sanguíneos, formación de hematomas)
- sudoración excesiva
- cambios en el color de la piel
- erupción pruriginosa
- irritación de la piel
- anomalía en una articulación
- calambres musculares, debilidad muscular
- sangre en la orina
- menstruación abundante
- dolor en los pezones
- dolor en el pecho
- dolor
- hinchazón en las piernas o los brazos

Efectos adversos poco frecuentes que pueden detectarse en los análisis de sangre

- bacterias en la sangre
- aumento del número de glóbulos blancos
- disminución del hierro en la sangre
- aumento de una enzima hepática (aspartato-aminotransferasa), pruebas hepáticas anómalas

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- reacciones alérgicas que incluyen hinchazón de la cara, hinchazón de la lengua y cambios en la piel tales como erupción y picor

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#)**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Doptelet

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en cada blíster después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no necesita condiciones de conservación especiales.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Doptelet

- El principio activo es avatrombopag. Cada comprimido recubierto con película contiene una cantidad de maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag.
- Los demás componentes son:
Núcleo del comprimido: monohidrato de lactosa (ver sección 2 «Doptelet contiene lactosa»); celulosa microcristalina [E460(i)]; crospovidona tipo B [E1202]; sílice coloidal anhidra [E551]; estearato de magnesio [E470b].
Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico [E1203]; talco [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; dióxido de titanio [E171]; óxido de hierro amarillo [E172].

Aspecto de Doptelet y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de 20 mg de Doptelet son de color amarillo claro, redondeados en la parte superior e inferior, y tienen las siglas «AVA» en relieve en uno de los lados del comprimido y el recuento «20» en el otro.

Los comprimidos se suministran en cajas que contienen uno o dos blísteres de aluminio. Cada blíster contiene entre 10 o 15 comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.