

**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 número «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 inmune primaria (PTI) crónica en pacientes adultos que son refractarios 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. 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 inmune 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 ensayos 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. Monitorización y ajuste de 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 evaluación 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 evaluación 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).

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

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

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
<b>20 mg una vez al día*</b>	<b>4</b>
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 PTI. Se debe monitorizar el recuento de plaquetas cuando se combine avatrombopag con otros medicamentos para el tratamiento de la PTI primaria con el fin de evitar recuentos de plaquetas 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. Dosis recomendada con inductores o inhibidores dobles moderados o potentes de CYP2C9 y CYP3A4/5, o solo de CYP2C9, concomitantes en pacientes con trombocitopenia inmune crónica Las dosis iniciales recomendadas de avatrombopag en pacientes con trombocitopenia inmune crónica que reciben medicamentos concomitantes se resumen en la Tabla 4. 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 PTI 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 1 año. No se dispone de datos. Los datos actualmente disponibles sobre pacientes pediátricos de 1 año y mayores y menores de 18 años se describen en las secciones 4.8 y 5.1. 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Episodios tromboticos/tromboembolicos 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

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

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 1 año. No se dispone de datos. Los datos actualmente disponibles sobre pacientes pediátricos de 1 año y mayores y menores de 18 años se describen en las secciones 4.8 y 5.1. 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 al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1 **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** Episodios tromboticos/tromboembolicos 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 trombotocetina (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 tromboembólicos al administrar Doptelet a pacientes con factores de riesgo conocidos relacionados con el tromboembolismo, incluidos, entre otros, las afecciones protrombóticas de base genética (p. ej., Factor V Leiden, mutación 20210A del gen de la protrombina, deficiencia de antitrombina o deficiencia de las proteínas C o S), factores de riesgo adquiridos (p. ej., síndrome antifosfolípido), 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 inmune 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. Reaparición de la trombocitopenia y las hemorragias tras la detención del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune crónica Es probable que reaparezca la trombocitopenia en pacientes con PTI 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 PTI 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 trombotocetina (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 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 PTI. 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 ensayos clínicos para el tratamiento de la trombocitopenia causada por el SMD. Existe una preocupación teórica de que los agonistas del receptor de la trombotocetina (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 trombotocéticas y a la producción de plaquetas. El TPO-R se expresa principalmente en la superficie de las células de la línea mielode. El diagnóstico de PTI 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 tendencia hemorrágica o trombotica, 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 debe 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 ensayos 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). Trombotocitopenia inmune 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). Trombotocitopenia inmune 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 PTI Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la PTI 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 PTI 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. Trombotocitopenia inmune crónica La seguridad del avatrombopag en pacientes adultos se evaluó en tres ensayos controlados y en un ensayo no controlado en los que participaron 161 pacientes con trombocitopenia inmune crónica. Los datos de seguridad agrupados de estos cuatro ensayos incluyen 128 pacientes expuestos al avatrombopag durante una mediana de 29 semanas. La seguridad del avatrombopag en pacientes pediátricos de entre ≥ 1 y < 18 años de edad con trombocitopenia crónica o persistente se evaluó en un ensayo aleatorizado controlado con placebo con una fase principal doble ciego de 12 semanas seguida de una fase de extensión abierta opcional en la que los pacientes podían recibir avatrombopag durante un máximo de

2 años. Los datos de seguridad de la fase principal incluyen a 54 pacientes que estuvieron expuestos al avatrombopag durante una mediana de 12 semanas. El perfil de seguridad global en pacientes pediátricos tratados con avatrombopag es similar al observado en pacientes adultos. Tabla de reacciones adversas Las reacciones adversas se clasifican por el término preferente 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 ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10000$ ); 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 inmune 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
	Frecuentes	Hiperlipidemia, disminución del apetito
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Poco frecuentes	Deshidratación, hipertrigliceridemia, aumento del apetito, déficit de hierro
	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 cardíacos	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 subcutáneo	Frecuentes	Exantema, acné, petequias, prurito
	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.  
\*\*En el ensayo clínico en pacientes pediátricos, se notificó trombocitosis en un paciente durante la fase principal del estudio y en un paciente durante la fase de extensión abierta.

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 = 1/274 de los pacientes que recibieron avatrombopag). 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 adultos con trombocitopenia inmune 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). En pacientes pediátricos con trombocitopenia inmune crónica o persistente, se produjeron eventos tromboembólicos en el 1,4% (1/73) de los pacientes que recibieron avatrombopag. *Trombocitopenia tras la suspensión del tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune*

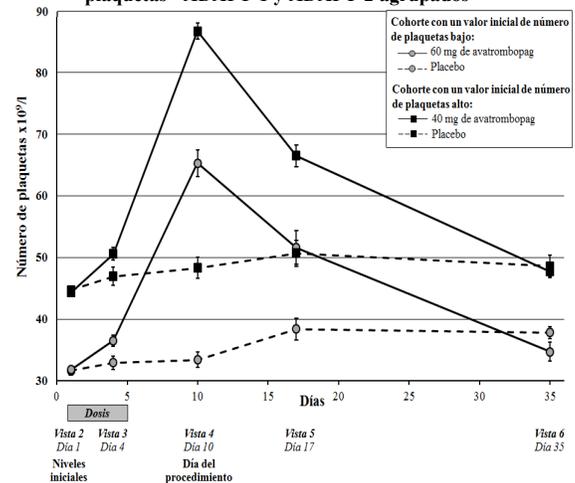
**crónica** En los cuatro ensayos clínicos agrupados en pacientes con trombocitopenia inmune crónica, tras la suspensión del tratamiento se observaron disminuciones transitorias en el recuento de plaquetas hasta niveles inferiores al valor inicial en el 8,6% (11/128) de los pacientes tratados con avatrombopag. **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 Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es) **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 trombopoyetina (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  $\geq 40$  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. 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).

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)
<b>Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias</b>				
Participantes IC del 95% <sup>a</sup>	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
Valor P <sup>b</sup>	$<0,0001$		0,0006	
<b>Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> el día de la intervención</b>				
Participantes IC del 95% <sup>a</sup>	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
Valor P <sup>b</sup>	$<0,0001$		$<0,0001$	
<b>Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención</b>				
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 <sup>c</sup>	$<0,0001$		$<0,0001$	

Nivel de referencia con un recuento de plaquetas alto (de $\geq 40$ 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)
<b>Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias</b>				
Participantes IC del 95% <sup>a</sup>	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Valor P <sup>b</sup>	$<0,0001$		$<0,0001$	
<b>Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> el día de la intervención</b>				
Participantes IC del 95% <sup>a</sup>	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Valor P <sup>b</sup>	$<0,0001$		$<0,0001$	
<b>Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención</b>				
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 <sup>c</sup>	$<0,0001$		$<0,0001$	

a Intervalo de confianza bilateral del 95% con base en una aproximación normal.  
b Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.  
c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

**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 inmune crónica** La eficacia de Doptelet en pacientes adultos con trombocitopenia inmune 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 inmune 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 ( $\leq 15$  o  $>15 \times 10^9/l$ ) y el uso de medicamentos concomitantes para la trombocitopenia inmune 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 PTI 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  $\geq 3$  tratamientos previos para la PTI 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). Además, una proporción mayor de pacientes del grupo de tratamiento con avatrombopag

Criterio principal de valoración de la eficacia	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
<b>Número acumulado de semanas con una respuesta plaquetaria*</b>		
Media (DT)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Min., 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.		

**inmune crónica o persistente en pacientes pediátricos** La eficacia de Doptelet se evaluó en pacientes pediátricos de entre  $\geq 1$  y  $< 18$  años de edad con trombocitopenia inmune crónica o persistente en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Una fase de tratamiento aleatorizado de 12 semanas (fase principal) se siguió de una fase de extensión opcional en la que todos los pacientes recibieron avatrombopag. Los pacientes tenían que tener un diagnóstico de PTI primaria durante  $\geq 6$  meses y haber experimentado una respuesta insuficiente a al menos un tratamiento previo. En el estudio se incluyó a 75 pacientes aleatorizados en una razón de 3:1 a avatrombopag:placebo en tres cohortes de edad: entre  $\geq 12$  y  $< 18$  años de edad ( $n = 29$ ), entre  $\geq 6$  y  $< 12$  años de edad ( $n = 28$ ) y entre  $\geq 1$  y  $< 6$  años de edad ( $n = 18$ ). El criterio principal de valoración fue la respuesta plaquetaria duradera, definida como la proporción de pacientes que alcanza al menos 6 de 8 recuentos de plaquetas semanales  $\geq 50 \times 10^9/l$  durante las últimas 8 semanas del periodo de tratamiento de 12 semanas en la fase principal en ausencia de medicación de rescate. El criterio principal de valoración alternativo (analizado como criterio secundario de valoración) fue la respuesta plaquetaria, definida como la proporción de pacientes que alcanza al menos 2 recuentos de plaquetas consecutivos  $\geq 50 \times 10^9/l$  en la fase principal en ausencia de medicación de rescate. El porcentaje de pacientes que requirieron tratamiento de rescate fue significativamente menor ( $p = 0,0008$ ) en el grupo del avatrombopag (7,4%) que en el grupo del placebo (42,9%).

Criterio de valoración	Avatrombopag (n = 54)	Placebo (n = 21)
<b>Respuesta plaquetaria duradera, n (%) (principal)</b>		
Sí	15 (27,8)	0
No	39 (72,2)	21 (100,0)
Diferencia de proporciones (avatrombopag – placebo) (IC del 95%)	27,8 (15,8, 39,7)	
Valor de p con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag frente a placebo)	$p = 0,0077^*$	
<b>Respuesta plaquetaria, n (%) (principal alternativo)</b>		
Sí	44 (81,5)	0
No	10 (18,5)	21 (100,0)
Diferencia de proporciones (avatrombopag – placebo) (IC del 95%)	81,5 (71,1, 91,8)	
Valor de p con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag frente a placebo)	$p < 0,0001^*$	
* Indica el valor de p con la prueba exacta de Fisher, que se utilizó en lugar de la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel debido al escaso número de pacientes con respuesta en los estratos. Nota: La prueba de Cochran-Mantel-Haenszel se ajusta en función de la cohorte de edad y del recuento de plaquetas inicial.		

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 ( $C_{max}$ ) 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  $C_{max}$  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 inmune 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. **Efectos de avatrombopag** Avatrombopag no actúa como inhibidor de CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A,

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 PTI 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 PTI 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];  $p = 0,1348$ ). **Estudio de la trombocitopenia**

**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 caracterizan 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 ensayos clínicos abiertos, aleatorios, con grupos cruzados y de diseño duplicado con pacientes sanos

Tabla 8: Interacciones de medicamentos: cambios en las propiedades farmacocinéticas de avatrombopag en presencia del medicamento administrado 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 <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Inhibidores potentes de la CYP3A</b>		
Itraconazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
<b>Inhibidor moderado de CYP3A y CYP2C9</b>		
Fluconazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
<b>Inductor moderado de CYP2C9 e inductor potente de CYP3A</b>		
Rifampicina	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
<b>Inhibidor de P-gp</b>		
Ciclosporina	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
<b>Inhibidor moderado de CYP3A y P-gp</b>		
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 (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 ensayos clínicos, que incluía a sujetos sanos y pacientes con trombocitopenia provocada por hepatopatía crónica o sujetos sanos y pacientes con PTI, 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 ensayos clínicos, que incluía a sujetos sanos, pacientes con trombocitopenia provocada por enfermedades hepáticas crónicas y pacientes con PTI, 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

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 8.) 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 <sup>14</sup>C-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-hidroxi-metabolito (44%). No se detectaron metabolitos de avatrombopag en el plasma. La semivida de eliminación media en el plasma de avatrombopag (29% de coeficiente

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 ml/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 ensayos 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 mutagénicos en un ensayo bacteriano *in vitro* de mutación inversa (prueba Ames) o efectos clastogénicos 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 marcado radiactivamente. 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(f)) 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** Blister (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 blister 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/junio/2019 Fecha de la última renovación: 09/febrero/2024 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** 22/05/2025 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. **PRESENTACIONES, PVL Y CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL S.N.S.** Doptelet 20mg 15 comprimidos recubiertos con película. **CN:** 728168; **PVL:** 1390,00€; **PVP:** 1445,91€; **PVP+IVA:** 1503,75€. Doptelet 20mg 10 comprimidos recubiertos con película. **CN:** 728167; **PVL:** 925,00€; **PVP:** 980,91€; **PVP+IVA:** 1020,15€. Medicamento incluido en la prestación farmacéutica del S.N.S. para determinadas indicaciones/condiciones. Uso Hospitalario.