

Doptelet - Informações essenciais compatíveis com o RCM

Nome do medicamento: Doptelet 20 mg comprimidos revestidos por película. **Composição qualitativa e quantitativa:** Cada comprimido revestido por película contém maleato de avatrombopag equivalente a 20 mg de avatrombopag. **Excipiente com efeito conhecido** Cada comprimido revestido por película contém 120,8 mg de monohidrato de lactose. **Forma farmacêutica:** Comprimido revestido por película (comprimido). Comprimido revestido por película redondo, biconvexo, de cor amarela clara, com 7,6 mm, com a gravação «AVA» num dos lados e «20» no outro. **Indicações terapêuticas:** Doptelet é indicado para o tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença hepática crónica, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo. Doptelet é indicado para o tratamento da trombocitopenia imune (PTI) primária crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas). **Posologia e modo de administração:** Posologia O tratamento deve ser iniciado por um médico com experiência no tratamento de doenças hematológicas e permanecer sob a supervisão do mesmo. Doptelet deve ser tomado à mesma hora do dia (p. ex., de manhã ou à noite) com alimentos, incluindo quando a dose é tomada menos de uma vez por dia. Doença hepática crónica Obtenha uma contagem de plaquetas antes da administração da terapêutica com Doptelet e no dia de um procedimento, de forma a garantir um aumento adequado no número de plaquetas e não um aumento inesperadamente elevado no número de plaquetas nas populações de doentes especificadas no RCM completo, secções 4.4 e 4.5. A dose diária recomendada de avatrombopag baseia-se no número de plaquetas do doente (ver Tabela 1 abaixo). A posologia deverá começar 10 a 13 dias antes do procedimento planeado. O doente deverá ser submetido ao procedimento 5 a 8 dias após a última dose de avatrombopag.

Tabela 1: Recomendação da dose diária para o avatrombopag

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

Duração do tratamento Devido a informação limitada, o avatrombopag não deve ser tomado por mais de 5 dias. **Doses em falta**

Em caso de falha de uma dose, esta deverá ser tomada assim que se lembrar. Não deve tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose em falta. A dose seguinte deverá ser tomada à hora normal no dia seguinte. **Trombocitopenia imune crónica** Utilize a dose mais baixa de Doptelet necessária para atingir e manter uma contagem de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$, conforme necessário para reduzir o risco de hemorragia. Não utilize avatrombopag para normalizar a contagem de plaquetas. Em ensaios clínicos, as contagens de plaquetas aumentaram geralmente no período de 1 semana depois de se iniciar o avatrombopag e diminuíram no período de 1 a 2 semanas após a descontinuação. **Regime da dose inicial** A dose inicial recomendada de Doptelet é de 20 mg (1 comprimido) uma vez por dia com alimentos. **Monitorização e ajuste da dose** Depois de se iniciar a terapêutica, deve avaliar-se a contagem de plaquetas, pelo menos, semanalmente até se atingir uma contagem de plaquetas estável $\geq 50 \times 10^9/l$ e $\leq 150 \times 10^9/l$. Deve efetuar-se uma monitorização da contagem de plaquetas duas vezes por semana durante as primeiras semanas de terapêutica em doentes que estejam a receber avatrombopag apenas uma ou duas vezes por semana. Deve efetuar-se também uma monitorização duas vezes por semana depois de se proceder a ajustes da dose durante o tratamento. Devido ao potencial risco de obter uma contagem de plaquetas acima dos $400 \times 10^9/l$ nas primeiras semanas de tratamento, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados para despistar quaisquer sinais ou sintomas de trombocitose. Depois de se ter atingido uma contagem de plaquetas estável, deve efetuar-se uma contagem de plaquetas, pelo menos, uma vez por mês. Após a descontinuação do avatrombopag, devem efetuar-se contagens de plaquetas semanalmente durante, pelo menos, 4 semanas. Os ajustes da dose (ver Tabela 2 e Tabela 3) baseiam-se na resposta da contagem de plaquetas. Não exceder uma dose diária de 40 mg (2 comprimidos).

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

Contagem de plaquetas ($\times 10^9/l$)	Ajuste da dose ou ação
< 50 após pelo menos 2 semanas de tratamento com avatrombopag	- Aumentar um nível de dose de acordo com a Tabela 3. - Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos deste regime e de quaisquer ajustes da dose subsequentes.
> 150 e ≤ 250	- Diminuir um nível de dose de acordo com a Tabela 3. - Aguardar 2 semanas para avaliar os efeitos deste regime e de quaisquer ajustes da dose subsequentes.
> 250	- Parar o avatrombopag. - Aumentar a monitorização das plaquetas para duas vezes por semana. - Quando a contagem de plaquetas é inferior a $100 \times 10^9/l$, diminuir um nível de dose de acordo com a Tabela 3 e reiniciar a terapêutica.
< 50 após 4 semanas de avatrombopag 40 mg uma vez por dia	Descontinuar o avatrombopag.
> 250 após 2 semanas de avatrombopag 20 mg uma vez por semana	Descontinuar o avatrombopag.

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

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

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

* Os doentes que estejam a tomar avatrombopag com uma frequência inferior a uma vez por dia devem tomar o medicamento de uma forma consistente de semana para semana. Nível de dose 3: três dias não consecutivos por semana, p. ex., segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira; Nível de dose 2: dois dias não consecutivos por semana, p. ex., segunda-feira e sexta-feira; Nível de dose 1: o mesmo dia da semana todas as semanas, p. ex., segunda-feira. No caso de uma dose omitida, os doentes devem tomar a dose omitida de avatrombopag assim que se lembrarem.

Os doentes não devem tomar duas doses ao mesmo tempo para compensar uma dose omitida e devem tomar a dose seguinte de acordo com o regime atual. O avatrombopag pode ser administrado concomitantemente com outros medicamentos para a PTI. As contagens de plaquetas devem ser monitorizadas ao associar o avatrombopag com outros medicamentos para o tratamento da PTI primária, de modo a evitar contagens de plaquetas fora do intervalo recomendado e para determinar se a dose de cada medicamento deve ser reduzida. **Descontinuação** Descontinuar o avatrombopag se a contagem de plaquetas não aumentar para $\geq 50 \times 10^9/l$ após 4 semanas de administração da dose máxima de 40 mg uma vez por dia. Descontinuar Doptelet se a contagem de plaquetas for superior a $250 \times 10^9/l$ após 2 semanas de administração de 20 mg uma vez por semana. **Dose recomendada com indutores ou inibidores duplos moderados ou fortes da CYP2C9 e CYP3A4/5 concomitantes ou da CYP2C9 isoladamente, em doentes com trombocitopenia imune crónica** As doses iniciais recomendadas de avatrombopag em doentes com trombocitopenia imune crónica a receber medicamentos concomitantes estão resumidos na Tabela 4.

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

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

Populações especiais *Idosos* Não é necessário ajuste da dose para doentes com idade igual ou superior a 65 anos; *Compromisso renal* O avatrombopag não é excretado por via renal, logo não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. O avatrombopag não foi estudado em doentes com compromisso renal grave. *Compromisso hepático* Não é necessário ajuste da dose para doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh classe A) a moderado (Child-Pugh classe B). Devido à limitada informação disponível, a segurança e eficácia de avatrombopag em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh classe C, Índice de MELD > 24) não foram estabelecidas. Não é esperado ajuste da dose para estes doentes. A terapêutica com avatrombopag só deverá iniciar-se em doentes com compromisso hepático grave se o benefício esperado for superior aos riscos esperados (ver RCM completo). *Afeções médicas coexistentes* Dada a existência limitada de informação ou à sua ausência, a segurança e eficácia do avatrombopag em doentes adultos com PTL crónica e com o vírus da imunodeficiência humana [VIH], vírus da hepatite C [VHC] ou indivíduos com diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico, hepatite aguda, hepatite crónica ativa, cirrose, doença linfoproliferativa, doenças mieloproliferativas, leucemia, mielodisplasia (MDS), doença maligna concomitante e doença cardiovascular significativa (p. ex., insuficiência cardíaca congestiva de grau III/IV, fibrilhação auricular, estado pós-bypass da artéria coronária ou pós-colocação de stent) não foram estabelecidas. *População pediátrica* A segurança e eficácia de avatrombopag em crianças com menos de 1 ano de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Os dados atualmente disponíveis para doentes pediátricos com idade igual ou superior a 1 ano e inferior a 18 anos encontram-se descritos nas secções Efeitos Indesejáveis e secção 5.1 do RCM completo. *Polimorfismos de perda de função da CYP2C9* A exposição ao avatrombopag poderá aumentar em doentes com polimorfismos de perda de função da CYP2C9*2 e da CYP2C9*3. Os participantes saudáveis (n = 2) que eram homozigóticos para estas mutações (metabolizadores fracos) tinham uma exposição aproximadamente 2 vezes superior em comparação com os participantes com CYP2C9 do tipo selvagem. *Modo de administração* Doptelet destina-se a uso por via oral e os comprimidos deverão ser tomados com alimentos, ver RCM completo. **Contraindicações:** Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do medicamento, ver RCM completo. **Efeitos indesejáveis:** *Resumo do perfil de segurança* *Doença hepática crónica* A segurança de avatrombopag foi avaliada em dois ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, ADAPT-1 e ADAPT-2, nos quais 430 doentes com doença hepática crónica e trombocitopenia receberam avatrombopag (n = 274) ou placebo (n = 156) e tiveram 1 avaliação de segurança pós dose. *Trombocitopenia imune crónica* A segurança do avatrombopag em doentes adultos foi avaliada em três ensaios controlados e num ensaio não controlado que incluiu 161 doentes com trombocitopenia imune crónica. Os dados de segurança agrupados destes quatro ensaios incluem 128 doentes que foram expostos ao avatrombopag durante uma duração mediana de 29 semanas. A segurança do avatrombopag em doentes pediátricos com ≥ 1 ano e < 18 anos de idade com trombocitopenia persistente ou crónica foi avaliada num ensaio aleatorizado, controlado com placebo, com uma fase principal em dupla ocultação de 12 semanas, seguida de uma fase de extensão em regime aberto opcional, na qual os doentes podiam receber avatrombopag durante 2 anos. Os dados de segurança da fase principal do estudo incluem 54 doentes expostos a avatrombopag durante uma duração mediana de 12 semanas. O perfil de segurança global em doentes pediátricos tratados com avatrombopag foi comparável ao dos doentes adultos. As reações adversas são classificadas por Termo Preferencial e Classe de Sistema de Órgãos, e por frequência. As frequências são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a < 1/10); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a < 1/100); raros ($\geq 1/10\ 000$ a < 1/10000); muito raros (< 1/10 000); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

População de estudo na doença hepática crónica

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

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

População de estudo na trombocitopenia imune primária crónica

Classes de sistemas de órgãos Terminologia MedDRA*	Frequência	Reação adversa
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Furúnculo, tromboflebite séptica, infeção das vias aéreas superiores
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e pólipos)	Pouco frequentes	Mielofibrose
Doenças do sangue e do sistema linfático	Frequentes	Trombocitopenia, anemia, esplenomegalia
	Pouco frequentes	Leucocitose
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Frequentes	Hiperlipidemia, diminuição do apetite
	Pouco frequentes	Desidratação, hipertrigliceridemia, aumento do apetite, deficiência de ferro
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Alterações de humor
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleias
	Frequentes	Tonturas, desconforto na cabeça, enxaqueca, parestesia
	Pouco frequentes	Acidente vascular cerebral, distúrbio cognitivo, disgeusia, hipoestesia, distúrbio sensorial, ataque isquémico transitório
Afeções oculares	Pouco frequentes	Sensação ocular anormal, irritação ocular, prurido ocular, inchaço ocular, aumento da lacrimação, desconforto ocular, fotofobia, oclusão da artéria retinal, visão turva, compromisso visual

Classes de sistemas de órgãos Terminologia MedDRA*	Frequência	Reação adversa
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Dor de ouvido, hiperacusia
Cardiopatias	Pouco frequentes	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Hipertensão
	Pouco frequentes	Trombose venosa profunda, trombose da veia jugular, vasoconstricção
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Epistaxe, dispneia
	Pouco frequentes	Hemoptise, congestão nasal, embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Náuseas, diarreia, vômitos, dor na parte superior do abdómen, flatulência
	Pouco frequentes	Desconforto abdominal, distensão abdominal, dor na parte inferior do abdómen, varizes anorretais, obstipação, eructação, doença de refluxo gastroesofágico, glossodinia, hemorroidas, parestesia oral, edema da língua, distúrbio da língua
Afeções hepatobiliares	Pouco frequentes	Trombose da veia porta
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção cutânea, acne, petéquias, prurido
	Pouco frequentes	Alopecia, pele seca, equimose, hiperidrose, distúrbio da pigmentação, erupção cutânea prurítica, hemorragia cutânea, irritação cutânea
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Artralgia, dor lombar, dor nas extremidades, mialgias, dor musculoesquelética
	Pouco frequentes	Artropatia, desconforto nos membros, espasmos musculares, fraqueza muscular, dor torácica musculoesquelética
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Hematúria
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Menorragia, dor no mamilo
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga
	Frequentes	Astenia
	Pouco frequentes	Desconforto no peito, fome, dor, edema periférico
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento da glicemia, aumento da contagem de plaquetas**, diminuição da glicemia, aumento dos triglicéridos no sangue, aumento da lactato desidrogenase no sangue, diminuição da contagem de plaquetas, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gastrina no sangue
	Pouco frequentes	Aumento da aspartato aminotransferase, aumento da tensão arterial, batimento cardíaco irregular, aumento das enzimas hepáticas

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

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

Descrição de reações adversas selecionadas *Acontecimentos tromboembólicos* Nos ensaios clínicos ADAPT-1 e ADAPT-2 em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica, houve 1 episódio emergente do tratamento de trombose da veia porta num doente (n = 1/274 dos doentes que estavam a receber avatrombopag), que foi notificado 14 dias após o tratamento com Doptelet ter terminado. A reação adversa foi avaliada como não-grave. Nos quatro ensaios clínicos agrupados em doentes adultos com trombocitopenia imune crónica, foram observados acontecimentos tromboembólicos em 7% (9/128) dos doentes. O único acontecimento tromboembólico que ocorreu em mais de 1 doente foi o acidente vascular cerebral, que ocorreu em 1,6% (2/128). Em doentes pediátricos com trombocitopenia imune persistente ou crónica, ocorreram acontecimentos tromboembólicos em 1,4% (1/73) dos doentes a receber avatrombopag. *Trombocitopenia após a descontinuação do tratamento em doentes com trombocitopenia imune crónica.* Nos 4 ensaios clínicos agrupados em doentes com trombocitopenia imune crónica, foram observadas diminuições transitórias das contagens de plaquetas para níveis inferiores aos níveis observados no início dos estudos após a descontinuação do tratamento em 8,6% (11/128) dos doentes tratados com avatrombopag. *Reações de hipersensibilidade* Reações de hipersensibilidade incluindo prurido, erupção cutânea, inchaço da face e inchaço da língua. Notificação de suspeitas de reações adversas A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do INFARMED, I.P., Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>, (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos: Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53, 1749-004 Lisboa, Tel: +351 21 798 73 73, Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita), E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt. **Titular da Autorização de Introdução no Mercado** Swedish Orphan Biovitrum AB (publ), SE-112 76 Stockholm, Suécia. **Data de revisão do texto** 22/05/2025. Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **Classificação do Medicamento para efeito de dispensa** Medicamento sujeito a receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados **Regime de comparticipação Medicamento** comparticipado para a indicação terapêutica: “tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença hepática crónica, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo” e “tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refractários a outros tratamentos (p. ex. corticosteroides, imunoglobulinas).”

Data: 20/06/2025
REF-8719 V11.0