

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Doptelet 20 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene avatrombopag maleato equivalente a 20 mg di avatrombopag.

### Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 120,8 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film, rotonda, biconvessa, da 7,6 mm, di colore giallo pallido, con "AVA" impresso su un lato e "20" impresso sull'altro lato.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Doptelet è indicato per il trattamento della trombocitopenia grave, nei pazienti adulti con malattia epatica cronica e programmati per essere sottoposti a una procedura invasiva.

Doptelet è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP) primaria cronica nei pazienti adulti refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

Il trattamento deve essere iniziato da e rimanere sotto la supervisione di un medico esperto nel trattamento delle malattie ematologiche. Doptelet deve essere assunto alla stessa ora del giorno (ad es. al mattino o la sera) con il cibo, anche quando si assume la dose meno frequentemente di una volta al giorno.

#### Malattia epatica cronica

Prima della somministrazione della terapia con Doptelet e nel giorno stabilito per la procedura, nelle popolazioni di pazienti specificate ai paragrafi 4.4 e 4.5, eseguire una conta piastrinica, al fine di accertarsi di un aumento adeguato della quantità di piastrine, senza aumenti inaspettati ed eccezionalmente elevati della conta piastrinica.

La dose giornaliera raccomandata di avatrombopag si basa sulla conta piastrinica del paziente (vedere Tabella 1). La somministrazione deve iniziare da 10 a 13 giorni prima della data prevista per la procedura. Il paziente deve sottoporsi alla procedura da 5 a 8 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose di avatrombopag.

**Tabella 1: Dose giornaliera raccomandata per avatrombopag**

Conta piastrinica ( $\times 10^9/L$ )	Dose singola giornaliera	Durata della terapia
< 40	60 mg (tre compresse da 20 mg)	5 giorni
Da $\geq 40$ a < 50	40 mg (due compresse da 20 mg)	5 giorni

#### *Durata del trattamento*

A causa delle limitate informazioni disponibili, avatrombopag non deve essere assunto per più di 5 giorni.

#### *Mancata assunzione di una o più dosi*

Se si salta una dose, questa dovrà essere assunta non appena ci si accorge della dimenticanza. Non si devono assumere due dosi contemporaneamente per compensare una dose dimenticata. La dose successiva dovrà essere assunta il giorno seguente all'ora prestabilita.

#### *Trombocitopenia immune cronica*

Usare la dose più bassa di Doptelet necessaria per raggiungere e mantenere una conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  come necessario per ridurre il rischio di sanguinamento. Non usare avatrombopag per normalizzare la conta piastrinica. Nelle sperimentazioni cliniche, le conte piastriniche in genere aumentavano entro 1 settimana dall'inizio dell'assunzione di avatrombopag e diminuivano entro 1-2 settimane dopo l'interruzione.

#### *Regime posologico iniziale*

La dose iniziale raccomandata di Doptelet è 20 mg (1 compressa) una volta al giorno con il cibo.

#### *Monitoraggio e aggiustamento della dose*

Dopo l'inizio della terapia, valutare le conte piastriniche almeno settimanalmente fino a raggiungere una conta piastrinica stabile  $\geq 50 \times 10^9/L$  e  $\leq 150 \times 10^9/L$ . Il monitoraggio delle conte piastriniche deve essere condotto due volte alla settimana durante le prime settimane di terapia nei pazienti che ricevono avatrombopag soltanto una o due volte la settimana. Il monitoraggio due volte alla settimana deve essere condotto anche durante il trattamento dopo gli aggiustamenti della dose.

A causa del potenziale rischio di conte piastriniche superiori a  $400 \times 10^9/L$  entro le prime settimane di trattamento, i pazienti devono essere monitorati attentamente per eventuali segni e sintomi di trombocitosi. Quando è stata raggiunta una conta piastrinica stabile, eseguire le conte piastriniche almeno una volta al mese. Dopo l'interruzione di avatrombopag, le conte piastriniche devono essere eseguite settimanalmente per almeno 4 settimane.

Gli aggiustamenti della dose (vedere Tabella 2 e Tabella 3) si basano sulla risposta delle conte piastriniche. Non superare una dose giornaliera di 40 mg (2 compresse).

**Tabella 2: Aggiustamenti della dose di avatrombopag per i pazienti con trombocitopenia immune primaria cronica**

Conta piastrinica ( $\times 10^9/L$ )	Aggiustamento della dose o azione
< 50 dopo almeno 2 settimane di trattamento con avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentare di <i>un livello di dose</i> come da Tabella 3.</li> <li>• Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questo regime ed eventuali aggiustamenti della dose successivi.</li> </ul>
> 150 e $\leq 250$	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuire di <i>un livello di dose</i> come da Tabella 3.</li> <li>• Attendere 2 settimane per valutare gli effetti di questo regime ed eventuali aggiustamenti della dose successivi.</li> </ul>
> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere avatrombopag.</li> <li>• Aumentare il monitoraggio delle piastrine a due volte la settimana.</li> <li>• Quando la conta piastrinica è inferiore a <math>100 \times 10^9/L</math>, diminuire di <i>un livello di dose</i> come da Tabella 3 e riniziare la terapia.</li> </ul>
< 50 dopo 4 settimane di avatrombopag 40 mg una volta al dì	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere avatrombopag.</li> </ul>
> 250 dopo 2 settimane di avatrombopag 20 mg la settimana	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompere avatrombopag.</li> </ul>

**Tabella 3: Livelli di dose di avatrombopag per la titolazione in pazienti con trombocitopenia immune primaria cronica**

Dose <sup>‡</sup>	Livello di dose
40 mg una volta al dì	6
40 mg tre volte la settimana <i>E</i> 20 mg nei quattro giorni restanti di ciascuna settimana	5
<b>20 mg una volta al dì*</b>	<b>4</b>
20 mg tre volte la settimana	3
20 mg due volte la settimana <i>O</i> 40 mg una volta la settimana	2
20 mg una volta la settimana	1

\* Regime posologico iniziale per tutti i pazienti *tranne* quelli che assumono *dupplici induttori moderati o potenti* oppure *dupplici inibitori moderati o potenti* di CYP2C9 e CYP3A4/5 o solo di CYP2C9.

‡ I pazienti che assumono avatrombopag meno frequentemente di una volta al giorno devono assumere il medicinale in modo costante da una settimana all'altra.

Livello di dose 3: tre giorni non consecutivi la settimana, ad es. lunedì, mercoledì e venerdì

Livello di dose 2: due giorni non consecutivi la settimana, ad es. lunedì e venerdì

Livello di dose 1: lo stesso giorno ogni settimana, ad es. lunedì

Nel caso di dose dimenticata, i pazienti devono assumere la dose dimenticata di avatrombopag non appena se ne ricordano. I pazienti non devono assumere due dosi contemporaneamente per compensare la dose dimenticata e devono assumere la dose successiva in base al regime corrente.

Avatrombopag può essere somministrato in aggiunta ad altri medicinali per l'ITP. Quando si combina avatrombopag con altri medicinali per il trattamento dell'ITP primaria occorre monitorare le conte piastriniche al fine di evitare conte piastriniche al di fuori dell'intervallo raccomandato e stabilire la necessità di un'eventuale riduzione di dose di uno dei due medicinali.

#### Interruzione

Interrompere avatrombopag se la conta piastrinica non aumenta a  $\geq 50 \times 10^9/L$  dopo 4 settimane di assunzione alla dose massima di 40 mg una volta al dì. Interrompere Doptelet se la conta piastrinica è superiore a  $250 \times 10^9/L$  dopo 2 settimane di assunzione a 20 mg una volta la settimana.

*Dose raccomandata con duplici induttori o inibitori moderati o potenti concomitanti di CYP2C9 e CYP3A4/5, o solo di CYP2C9, in pazienti con trombocitopenia immune cronica.*

Le dosi di inizio raccomandate di avatrombopag in pazienti con trombocitopenia immune cronica che ricevono medicinali concomitanti sono riepilogate in Tabella 4.

**Tabella 4: Dose iniziale di avatrombopag raccomandata per pazienti con trombocitopenia immune cronica primaria in base ai medicinali concomitanti**

<b>Medicinali concomitanti</b>	<b>Dose iniziale raccomandata</b>
Duplici inibitori moderati o potenti di CYP2C9 e CYP3A4/5 o solo di CYP2C9 (ad es. fluconazolo)	20 mg (1 compressa) tre volte la settimana
Duplici induttori moderati o potenti di CYP2C9 e CYP3A4/5 o solo di CYP2C9 (ad es. rifampicina, enzalutamide)	40 mg (2 compresse) una volta al giorno

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

Non è richiesto alcun adattamento della dose nei pazienti di età  $\geq 65$  anni (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

L'escrezione di avatrombopag non avviene per via renale, pertanto, nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata, non è richiesto alcun adattamento della dose. Avatrombopag non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica, da lieve (classe Child-Pugh A) a moderata (classe Child-Pugh B), non è necessario alcun adattamento della dose.

Data la limitata disponibilità di informazioni, nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C, punteggio MELD  $> 24$ ), la sicurezza e l'efficacia di avatrombopag non sono state stabilite (vedere paragrafo 4.4). Per questi pazienti non sono previsti adattamenti della dose. Nei pazienti con compromissione epatica severa, la terapia con avatrombopag deve essere avviata solo se i benefici attesi superano i rischi previsti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Condizioni mediche coesistenti*

Poiché le informazioni disponibili sono limitate o assenti, la sicurezza e l'efficacia di avatrombopag nei pazienti adulti con ITP cronica e virus dell'immunodeficienza umana [HIV], virus dell'epatite C [HCV] o nei soggetti con lupus eritematoso sistemico, epatite acuta, epatite cronica attiva, cirrosi, malattia linfoproliferativa, disturbi mieloproliferativi, leucemia, mielodisplasia (MDS), malattia maligna concomitante e malattia cardiovascolare significativa (ad es. insufficienza cardiaca congestizia di grado III/IV, fibrillazione atriale, stato post bypass arterio-coronarico o posizionamento di stent) non sono state stabilite.

### Popolazione pediatrica

Nei bambini di età inferiore a 18 anni, la sicurezza e l'efficacia di avatrombopag non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Polimorfismi con perdita di funzione di CYP2C9*

L'esposizione ad avatrombopag può aumentare nei pazienti che presentano polimorfismi con perdita di funzione di CYP2C9\*2 e CYP2C9\*3. L'esposizione nei soggetti sani (n = 2) omozigoti per queste mutazioni (metabolizzatori poveri) è risultata circa 2 volte superiore rispetto ai soggetti con CYP2C9 wild type.

## Modo di somministrazione

Doptelet è per uso orale; le compresse devono essere assunte con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Eventi trombotici/tromboembolici

È noto che i pazienti con malattia epatica cronica sono a maggior rischio di eventi tromboembolici. Casi di trombosi della vena porta sono stati osservati con maggiore frequenza fra pazienti affetti da malattia epatica cronica, con una conta piastrinica  $> 200 \times 10^9/L$  e in terapia con un agonista del recettore della trombopoietina (vedere paragrafo 4.8). Nei pazienti con trombocitopenia immune cronica, eventi tromboembolici (arteriosi o venosi) si sono verificati nel 7% (9/128) dei pazienti che ricevevano avatrombopag (vedere paragrafo 4.8).

Doptelet non è stato studiato in pazienti con eventi tromboembolici progressivi. Va tenuto presente l'aumento del potenziale rischio trombotico, in caso di somministrazione di Doptelet a pazienti con fattori di rischio tromboembolico noti, come, tra gli altri, patologie protrombotiche di origine genetica (fattore V di Leiden, protrombina 20210A, deficit di antitrombina oppure deficit di proteina C o proteina S), età avanzata, pazienti con periodi prolungati di immobilizzazione, neoplasie, terapia con contraccettivi e di sostituzione ormonale, chirurgia/trauma, obesità e fumo. Doptelet non deve essere somministrato a pazienti affetti da malattia epatica cronica o da trombocitopenia immune cronica nel tentativo di normalizzare la conta piastrinica.

#### Prolungamento del QTc con medicinali concomitanti

A esposizioni simili a quelle raggiunte alle dosi di 40 mg e 60 mg, Doptelet non ha prolungato l'intervallo QT in alcun modo clinicamente rilevante. Effetti di prolungamento del QTc medio  $> 20$  non sono previsti con il regime posologico terapeutico più alto raccomandato in base all'analisi dei dati provenienti dalle sperimentazioni cliniche raggruppate in pazienti con epatopatia cronica. Tuttavia, occorre prestare attenzione quando Doptelet viene somministrato con duplici inibitori moderati o potenti di CYP3A4/5 e CYP2C9, o con inibitori moderati o potenti di CYP2C9, in quanto questi medicinali possono aumentare le esposizioni ad avatrombopag. Occorre inoltre prestare cautela nei pazienti con polimorfismi con perdita di funzione di CYP2C9, in quanto questi possono aumentare l'esposizione ad avatrombopag.

#### Recidiva di trombocitopenia e sanguinamento dopo cessazione del trattamento in pazienti con trombocitopenia immune cronica

È probabile che la trombocitopenia si ripresenti nei pazienti affetti da ITP all'interruzione del trattamento con avatrombopag. A seguito di interruzione di avatrombopag, le conte piastriniche ritornano ai livelli basali entro 2 settimane nella maggior parte dei pazienti, il che aumenta il rischio di sanguinamento e in alcuni casi può causare sanguinamento. Esiste un rischio aumentato di sanguinamento se il trattamento con avatrombopag viene interrotto in presenza di agenti anticoagulanti o antiplastrinici. I pazienti devono essere monitorati attentamente per una diminuzione della conta piastrinica e gestiti clinicamente per evitare il sanguinamento all'interruzione del trattamento con avatrombopag. Se il trattamento con avatrombopag viene interrotto si raccomanda di riavviare il trattamento per l'ITP secondo le linee guida di trattamento correnti. La gestione clinica aggiuntiva può includere la cessazione della terapia anticoagulante e/o antiplastrinica, l'inversione dell'anticoagulazione o il supporto piastrinico.

### Aumento della reticolina nel midollo osseo

Si ritiene che l'aumento della reticolina nel midollo osseo sia un risultato della stimolazione del recettore della trombopoietina (TPO), che induce l'aumento del numero dei megacariociti nel midollo osseo, che può successivamente rilasciare citochine. L'aumento della reticolina può essere suggerito da cambiamenti morfologici nelle cellule ematiche periferiche e può essere rilevata con biopsia del midollo osseo. Pertanto, si raccomandano esami per le anomalie morfologiche cellulari usando uno striscio di sangue periferico e l'emocromo completo (CBC) prima e durante il trattamento con avatrombopag.

Se nei pazienti si osservano una perdita di efficacia e uno striscio del sangue periferico anomalo, la somministrazione di avatrombopag deve essere interrotta, si deve eseguire un esame obiettivo e si deve prendere in considerazione una biopsia del midollo osseo con colorazione appropriata per la reticolina. Se disponibile, occorre eseguire un confronto con una precedente biopsia del midollo osseo. Se l'efficacia viene mantenuta e si osserva uno striscio di sangue periferico anomalo nei pazienti, il medico deve seguire il giudizio clinico appropriato, compresa l'ipotesi di una biopsia del midollo osseo e occorre rivalutare il rischio-beneficio di avatrombopag e opzioni di trattamento dell'ITP alternative.

### Progressione di sindrome mielodisplastica (MDS) esistente

L'efficacia e la sicurezza di Doptelet non sono state stabilite per il trattamento della trombocitopenia dovuta a MDS. Doptelet non deve essere usato al di fuori delle sperimentazioni cliniche per il trattamento della trombocitopenia dovuta a MDS.

Esiste una preoccupazione teorica che gli agonisti del recettore della trombopoietina (TPO-R) possano stimolare la progressione di malignità ematologiche esistenti come l'MDS. Gli agonisti del TPO-R sono fattori di crescita che inducono l'espansione delle cellule progenitrici trombopoietiche, la differenziazione e la produzione di piastrine. Il TPO-R viene espresso prevalentemente sulla superficie delle cellule della linea mieloide.

La diagnosi di ITP nei pazienti adulti e anziani deve essere stata confermata dall'esclusione di altre entità cliniche che si presentino con trombocitopenia, in particolare deve essere esclusa la diagnosi di MDS. Occorre considerare la possibilità di eseguire un aspirato e una biopsia del midollo osseo durante la malattia e il trattamento, in particolare nei pazienti di oltre 60 anni, per quelli con sintomi sistemici o segni anomali come blastocellule periferiche aumentate.

### Compromissione epatica severa

Le informazioni sull'uso di avatrombopag nei pazienti con compromissione epatica severa (classe Child-Pugh C, punteggio MELD > 24), sono limitate. Avatrombopag deve essere impiegato in tali pazienti solo se i benefici attesi superano i rischi attesi (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

I pazienti con compromissione epatica severa devono essere supportati con attenzione ed in linea con la pratica clinica attraverso uno stretto monitoraggio al fine di rilevare segni iniziali di peggioramento o nuova insorgenza di encefalopatia epatica, ascite e tendenza al sanguinamento o alla formazione di trombi, a seconda dei casi, attraverso i tests per il monitoraggio della funzionalità epatica, quelli di valutazione dello stato della coagulazione e attraverso la diagnostica per immagini del sistema vascolare portale.

I pazienti con malattia epatica in classe C secondo la classificazione Child-Pugh che assumono avatrombopag prima di una procedura invasiva, devono essere esaminati il giorno stesso della procedura per rilevare un aumento inaspettato ed eccezionalmente elevato della conta piastrinica.

### Impiego nei pazienti con malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive

Il trattamento con Doptelet ha l'obiettivo di aumentare la conta piastrinica. Sebbene il profilo beneficio/rischio, per procedure che non sono state specificamente incluse nelle sperimentazioni cliniche sia verosimilmente simile, l'efficacia e la sicurezza di avatrombopag non sono state stabilite per interventi di chirurgia maggiore quali laparotomie, toracotomie, chirurgia a cuore aperto, craniotomie o asportazione di organi.

### Ritrattamento per i pazienti con malattia epatica cronica sottoposti a procedure invasive

Le informazioni sull'uso di avatrombopag in pazienti precedentemente esposti ad avatrombopag sono limitate.

### Co-somministrazione con preparati a base di interferone

È noto che i preparati a base di interferone riducono la conta piastrinica; pertanto, in caso di somministrazione concomitante di avatrombopag e preparati a base di interferone, è necessario prendere in considerazione questo aspetto.

### Lattosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Inibitori della glicoproteina-P (P-gp)

L'uso concomitante di avatrombopag con inibitori della P-gp ha comportato alterazioni dell'esposizione non clinicamente significative. Non sono previste raccomandazioni riguardo a un adattamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

### Inibitori di CYP3A4/5 e CYP2C9

L'uso concomitante di avatrombopag con duplici inibitori moderati o potenti di CYP3A4/5 e CYP2C9 (ad es. fluconazolo) causa un aumento dell'esposizione ad avatrombopag. Si prevede che l'uso concomitante di avatrombopag con inibitori moderati o potenti di CYP2C9 aumenti l'esposizione ad avatrombopag.

### Malattia epatica cronica

Considerata la durata del trattamento (5 giorni), l'aumento dell'esposizione ad avatrombopag non dovrebbe avere effetti clinicamente rilevanti sulla conta piastrinica, e non sono, quindi, previste raccomandazioni per un adattamento della dose. Tuttavia, è necessario esaminare questi pazienti nel giorno stabilito per la procedura, per evidenziare un aumento inaspettato ed eccezionalmente elevato della conta piastrinica (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Trombocitopenia immune cronica

Ridurre la dose iniziale di avatrombopag quando viene usato in concomitanza con un duplice inibitore moderato o potente di CYP2C9 e CYP3A4/5 (vedere Tabella 4 e paragrafo 4.2). Considerare una riduzione della dose iniziale anche per i pazienti che ricevono un inibitore moderato o potente di CYP2C9.

Nei pazienti che iniziano duplici inibitori moderati o potenti di CYP2C9 e CYP3A4/5, o inibitori moderati o potenti di CYP2C9, mentre ricevono avatrombopag, monitorare le conte piastriniche e aggiustare la dose di avatrombopag come necessario (vedere Tabella 2, Tabella 3 e paragrafo 4.2).

### Induttori di CYP3A4/5 e CYP2C9

L'uso concomitante di duplici induttori moderati o potenti di CYP3A4/5 e CYP2C9 (ad es. rifampicina, enzalutamide) riduce l'esposizione ad avatrombopag e può comportare una diminuzione dell'effetto sulla conta piastrinica. Si prevede che l'uso concomitante di avatrombopag con induttori moderati o potenti di CYP2C9 riduca l'esposizione ad avatrombopag.

### Malattia epatica cronica

Non si prevede che la diminuzione dell'esposizione ad avatrombopag abbia un effetto clinicamente importante sulle conte piastriniche a causa della durata del trattamento di 5 giorni. Non si raccomanda un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

### Trombocitopenia immune cronica

Aumentare la dose iniziale raccomandata di Doptelet quando viene usato in concomitanza con un duplice induttore moderato o potente di CYP2C9 e CYP3A4/5 (vedere Tabella 4 e paragrafo 4.2). Considerare un aumento della dose iniziale anche per i pazienti che ricevono un induttore moderato o potente di CYP2C9.

Nei pazienti che iniziano duplici induttori moderati o potenti di CYP2C9 e CYP3A4/5, o induttori moderati o potenti di CYP2C9, mentre ricevono avatrombopag, monitorare le conte piastriniche e aggiustare la dose come necessario (vedere Tabella 2, Tabella 3 e paragrafo 4.2).

### Medicinali per il trattamento dell'ITP

I medicinali usati nel trattamento dell'ITP in associazione con avatrombopag nelle sperimentazioni cliniche includevano corticosteroidi, danazolo, dapsone e immunoglobulina endovenosa (IVIg). Le conte piastriniche devono essere monitorate quando si combina avatrombopag con altri medicinali per il trattamento dell'ITP al fine di evitare conte piastriniche al di fuori dell'intervallo raccomandato.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di avatrombopag in donne in gravidanza non sono disponibili o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di Doptelet è sconsigliato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

### Allattamento

Non sono disponibili dati relativi alla presenza di avatrombopag nel latte materno, agli effetti sul bambino allattato con latte materno o agli effetti sulla produzione di latte. Non è noto se avatrombopag o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. La presenza di avatrombopag è stata riscontrata nel latte di ratti femmina in allattamento, vedere paragrafo 5.3. Il rischio per il bambino allattato con latte materno non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Doptelet, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

### Fertilità

Gli effetti di avatrombopag sulla fertilità umana non sono stati stabiliti e non si può escludere un rischio. Negli studi sugli animali non sono stati osservati effetti di avatrombopag sulla fertilità maschile e femminile, né sulle prime fasi dell'embriogenesi nei ratti (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Doptelet non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

##### Malattia epatica cronica

La sicurezza di avatrombopag è stata valutata in due studi randomizzati, condotti in doppio cieco e controllati con placebo, ADAPT-1 e ADAPT-2, nei quali 430 pazienti con malattia epatica cronica e trombocitopenia hanno ricevuto avatrombopag (n = 274) o placebo (n = 156) e sono stati sottoposti a una valutazione della sicurezza successivamente alla somministrazione (*post-dose*).

##### Trombocitopenia immune cronica

La sicurezza di avatrombopag è stata valutata in tre sperimentazioni controllate e in una sperimentazione non controllata che hanno arruolato 161 pazienti con trombocitopenia immune cronica. I dati di sicurezza raggruppati di queste quattro sperimentazioni hanno incluso 128 pazienti che sono stati esposti ad avatrombopag per una durata media di 29 settimane.

##### Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono classificate sulla base del Termine preferito, della Classificazione per Sistemi e Organi e della frequenza. La frequenza viene definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); molto raro ( $< 1/10\ 000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### **Popolazione di studio con malattia epatica cronica**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi (terminologia MedDRA*)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>	<b>Non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia	
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Patologie vascolari		Trombosi della vena porta	
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore osseo Mialgia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Stanchezza	Piressia	

\* Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) versione 22.0.

##### **Popolazione di studio con trombocitemia immune primaria cronica**

<b>Classificazione per Sistemi e Organi (terminologia MedDRA*)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Infezioni ed infestazioni	Non comune	Foruncolo, tromboflebite settica, infezione delle vie respiratorie superiori
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	Non comune	Mielofibrosi
Patologie del sistema emolinfopoietico	Comune	Trombocitopenia, anemia, splenomegalia
	Non comune	Leucocitosi

<b>Classificazione per Sistemi e Organi (terminologia MedDRA*)</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazione avversa</b>
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Comune	Iperlipidemia, appetito ridotto
	Non comune	Disidratazione, ipertrigliceridemia, appetito aumentato, carenza di ferro
Disturbi psichiatrici	Non comune	Sbalzi di umore
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro, fastidio al capo, emicrania, parestesia
	Non comune	Accidenti cerebrovascolari, disturbo cognitivo, disgeusia, ipoestesia, disturbo sensoriale, attacco ischemico transitorio
Patologie dell'occhio	Non comune	Sensibilità oculare anormale, irritazione oculare, prurito oculare, tumefazione degli occhi, lacrimazione aumentata, fastidio oculare, fotofobia, occlusione dell'arteria retinica, visione offuscata, compromissione della visione
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Dolore all'orecchio, iperacusia
Patologie cardiache	Non comune	Infarto miocardico
Patologie vascolari	Comune	Iperensione
	Non comune	Trombosi venosa profonda, trombosi della vena giugulare, vasocostrizione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Epistassi, dispnea
	Non comune	Emottisi, congestione nasale, embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea, diarrea, vomito, dolore addominale superiore, flatulenza
	Non comune	Fastidio addominale, distensione dell'addome, dolore addominale inferiore, varici anorettali, stipsi, eruttazione, malattia da reflusso gastroesofageo, glossodinia, emorroidi, parestesia orale, lingua tumefatta, malattia della lingua
Patologie epatobiliari	Non comune	Trombosi della vena porta
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Eruzione cutanea, acne, petecchie, prurito
	Non comune	Alopecia, cute secca, ecchimosi, iperidrosi, disturbo della pigmentazione, eruzione cutanea pruriginosa, emorragia della cute, irritazione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Artralgia, dolore dorsale, dolore a un arto, mialgia, dolore muscoloscheletrico
	Non comune	Artropatia, fastidio agli arti, spasmi muscolari, debolezza muscolare, dolore toracico muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie	Non comune	Ematuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Non comune	Menorragia, dolore del capezzolo
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Molto comune	Stanchezza
	Comune	Astenia
	Non comune	Fastidio al torace, fame, dolore, tumefazione periferica

Classificazione per Sistemi e Organi (terminologia MedDRA*)	Frequenza	Reazione avversa
Esami diagnostici	Comune	Glucosio ematico aumentato, conta piastrinica aumentata, glucosio ematico diminuito, trigliceridi ematici aumentati, latticodeidrogenasi ematica aumentata, conta piastrinica diminuita, alanina aminotransferasi aumentata, gastrina ematica aumentata
	Non comune	Aspartato aminotransferasi aumentata, pressione arteriosa aumentata, frequenza cardiaca irregolare, enzima epatico aumentato

\* Dizionario medico per le attività regolatorie (MedDRA) versione 19.1.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### Eventi tromboembolici

Nelle sperimentazioni cliniche ADAPT-1e ADAPT-2 in pazienti con trombocitopenia e malattia epatica cronica, a seguito del trattamento, è stato segnalato, 14 giorni dopo la fine del trattamento con Doptelet, 1 evento di trombosi della vena porta in un paziente (n = 1/274 dei pazienti che ricevevano avatrombopag). Questa reazione avversa è stata giudicata non seria.

Nei quattro sperimentazioni cliniche raggruppate in pazienti con trombocitopenia immune cronica, eventi tromboembolici sono stati osservati nel 7% (9/128) dei pazienti. L'unico evento tromboembolico che si è verificato in più di 1 singolo paziente è stato l'incidente cerebrovascolare, che si è verificato nell'1,6% (2/128).

##### Trombocitopenia a seguito di interruzione di trattamento in pazienti con trombocitopenia immune cronica

Nei 4 sperimentazioni cliniche raggruppate in pazienti con trombocitopenia immune cronica sono state osservate diminuzioni transitorie nelle conte piastriniche a livelli inferiori al basale a seguito di interruzione del trattamento nell'8,6% (11/128) dei pazienti trattati con avatrombopag.

##### Reazioni da ipersensibilità

Reazioni da ipersensibilità inclusi prurito, eruzione cutanea, tumefazione del viso e lingua tumefatta.

##### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico in caso di sovradosaggio da avatrombopag. Qualora si verifichi o si sospetti un caso di sovradosaggio, sospendere la somministrazione di Doptelet e monitorare attentamente la conta piastrinica, dal momento che avatrombopag aumenta la conta piastrinica in maniera dose-dipendente.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, altri emostatici per uso sistemico, codice ATC: B02BX08

#### Meccanismo d'azione

Avatrombopag è una piccola molecola agonista del recettore della trombopoietina (TPO), attiva per via orale, che stimola la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti dalle cellule progenitrici del midollo osseo, aumentando, di conseguenza, la produzione di piastrine. Avatrombopag non compete con la TPO per il legame al recettore della TPO e ha un effetto additivo alla TPO sulla produzione di piastrine.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### Studi sulla malattia epatica cronica

In 2 studi multicentrici di fase III, in doppio cieco, randomizzati e controllati con placebo, di identico disegno (ADAPT-1 e ADAPT-2), sono state prese in esame efficacia e sicurezza di avatrombopag, per il trattamento di pazienti adulti con malattia epatica cronica e conta piastrinica  $< 50 \times 10^9/L$ , programmati per essere sottoposti a una procedura medica. Sulla base del valore della conta piastrinica rilevata al basale, in ogni studio, i pazienti sono stati assegnati alla coorte con bassa conta piastrinica basale ( $< 40 \times 10^9/L$ ) o alla coorte con alta conta piastrinica basale (da  $\geq 40$  a  $< 50 \times 10^9/L$ ). I pazienti sono stati quindi randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere avatrombopag o placebo.

I pazienti della coorte con bassa conta piastrinica basale hanno ricevuto 60 mg di avatrombopag o placebo corrispondente, una volta al giorno per 5 giorni, mentre i pazienti nella coorte con alta conta piastrinica basale hanno ricevuto 40 mg di avatrombopag o placebo, una volta al giorno per 5 giorni. La procedura chirurgica prevista (procedure a basso rischio emorragico, come endoscopie e colonscopie [60,8%]; a rischio emorragico moderato, come biopsia e chemioembolizzazione epatica per carcinoma epatocellulare [17,2%]; o ad alto rischio emorragico, come interventi odontoiatrici e ablazione a radiofrequenza [22,1%]) è stata programmata, per i pazienti idonei, da 5 a 8 giorni dopo la somministrazione dell'ultima dose del trattamento. Le popolazioni di pazienti delle coorti con bassa e alta conta piastrinica basale, erano simili e composte per il 66% da uomini e per il 35% da donne; per il 61% da bianchi, per il 34% da asiatici e per il 3% da neri, con una età mediana di 58 anni. I pazienti di età  $\geq 65$  anni erano in totale il 24,8%, mentre il 4,6% aveva  $\geq 75$  anni e 1 solo paziente (0,2%) aveva  $\geq 85$  anni. I punteggi MELD dei pazienti variavano da  $< 10$  (37,5%), 10-14 (46,3%) e da  $> 14$  a  $< 24$  (16,2%) e includevano pazienti in CTP classe A (56,4%), B (38,1%) e C (5,6%).

Nell'ADAPT-1 sono stati randomizzati in totale 231 pazienti: 149 nel gruppo avatrombopag e 82 nel gruppo placebo. Nella coorte con bassa conta piastrinica basale, il valore medio della conta piastrinica basale era  $31,1 \times 10^9/L$  per il gruppo trattato con avatrombopag e  $30,7 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con placebo. Nella coorte con alta conta piastrinica basale, il valore medio della conta piastrinica basale era  $44,3 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con avatrombopag e  $44,9 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con placebo.

Nell'ADAPT-2 sono stati randomizzati in totale 204 pazienti: 128 nel gruppo di trattamento con avatrombopag e 76 nel gruppo di trattamento con placebo. Nella coorte con bassa conta piastrinica basale, il valore medio della conta piastrinica basale era  $32,7 \times 10^9/L$  per il gruppo trattato con avatrombopag e  $32,5 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con placebo. Nella coorte con alta conta piastrinica basale, il valore medio della conta piastrinica basale era  $44,3 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con avatrombopag e  $44,5 \times 10^9/L$  per i pazienti trattati con placebo.

I soggetti che hanno risposto alla terapia sono stati definiti come pazienti che non hanno necessitato di trasfusioni di piastrine, né procedure di emergenza per emorragia dopo la randomizzazione e fino a 7 giorni dopo la procedura programmata. I risultati sono riportati nella Tabella 5.

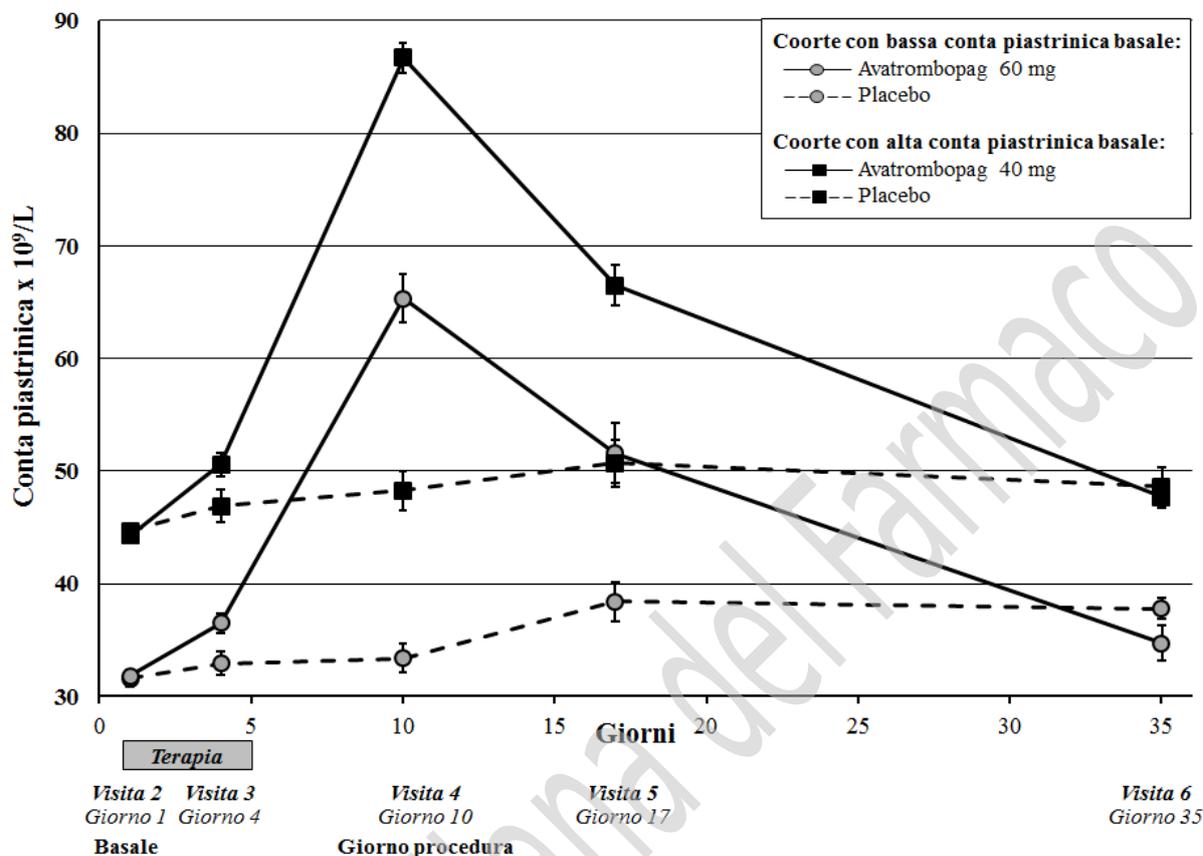
**Tabella 5: Risultati di efficacia per coorte di conta piastrinica basale e gruppo di trattamento – ADAPT-1 e ADAPT-2**

Coorte con bassa conta piastrinica basale ( $< 40 \times 10^9/L$ )				
Categoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
<b>Percentuale di soggetti che non hanno necessitato di trasfusioni di piastrine o procedure di emergenza per emorragia</b>				
<b>Soggetti che hanno risposto alla terapia</b> <i>CI al 95%<sup>a</sup></i>	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
<b>Valore <math>p^b</math></b>	< 0,0001		0,0006	
<b>Percentuale di soggetti che hanno raggiunto una conta piastrinica <math>\geq 50 \times 10^9/L</math> alla data della procedura</b>				
<b>Soggetti che hanno risposto alla terapia</b> <i>CI al 95%<sup>a</sup></i>	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
<b>Valore <math>p^b</math></b>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Variazione della conta piastrinica dal basale alla data della procedura</b>				
<b>Media (DS) <math>\times 10^9/L</math></b>	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
<b>Mediana <math>\times 10^9/L</math></b>	0,5	28,3	0,5	28,0
<b>Valore <math>p^c</math></b>	< 0,0001		< 0,0001	

Alta conta piastrinica basale (da $\geq 40$ a $< 50 \times 10^9/L$ )				
Categoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
<b>Percentuale di soggetti che non hanno necessitato di trasfusioni di piastrine o procedure di emergenza per emorragia</b>				
Soggetti che hanno risposto alla terapia <i>CI al 95%<sup>a</sup></i>	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Valore <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Percentuale di soggetti che, alla data della procedura, hanno raggiunto una conta piastrinica <math>\geq 50 \times 10^9/L</math></b>				
Soggetti che hanno risposto alla terapia <i>CI al 95%<sup>a</sup></i>	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Valore <i>p</i> <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Variazione della conta piastrinica dal basale alla data della procedura</b>				
Media (DS) $\times 10^9/L$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediana $\times 10^9/L$	0,0	33,0	3,3	41,3
Valore <i>p</i> <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
a Intervallo di confidenza bilaterale al 95%, basato sull'approssimazione normale. b Test di Cochran-Mantel-Haenszel. c Test di Wilcoxon della somma dei ranghi.				

In entrambi i gruppi di trattamento con avatrombopag è stato osservato, nel tempo, un aumento misurato della conta piastrinica a partire dal 4 giorno dopo la somministrazione (*post-dose*), che ha raggiunto il massimo al 10-13 giorno, per poi tornare a valori prossimi al basale entro il 35 giorno (Figura 1); la conta piastrinica media è rimasta su valori uguali o superiori a  $50 \times 10^9/L$  al 17 giorno (5 Visita).

**Figura 1: Conta piastrinica media (+/- errore standard) per giorni, a partire dall'inizio della somministrazione, per coorte di conta piastrinica basale e gruppo di trattamento - ADAPT-1 e ADAPT-2 raggruppati**



Per i gruppi di popolazione degli studi di fase III (ADAPT-1 e ADAPT-2), l'efficacia di avatrombopag è risultata simile nei vari sottogruppi. La percentuale di soggetti che non ha necessitato di trasfusioni di piastrine, né di procedure di emergenza per emorragia, è stata, in generale, simile nei vari sottogruppi.

#### Studi sulla trombocitopenia immune cronica

L'efficacia di Doptelet nei pazienti adulti con trombocitopenia immune cronica è stata valutata in uno studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo (Studio 302). I pazienti avevano precedentemente ricevuto una o più terapie per la trombocitopenia immune cronica e avevano una media di conte piastriniche allo screening e al basale  $< 30 \times 10^9/L$ . I pazienti sono stati stratificati centralmente per stato di splenectomia, conta piastrinica al basale ( $\leq 15$  o  $> 15 \times 10^9/L$ ) e uso di medicinale concomitante per la trombocitopenia immune cronica, quindi randomizzati (2:1) a ricevere avatrombopag o placebo per 6 mesi. I pazienti hanno ricevuto una dose iniziale di 20 mg una volta al giorno, con dosi successivamente titolate in base alla risposta piastrinica.

Inoltre, i pazienti potevano ridurre gradualmente i medicinali concomitanti per l'ITP e ricevere trattamenti di salvataggio come previsto dallo standard di cura locale. Più di metà di tutti i pazienti in ciascun gruppo di trattamento aveva avuto  $\geq 3$  terapie precedenti e il 29% dei pazienti trattati con placebo e il 34% dei pazienti trattati con avatrombopag avevano subito una precedente splenectomia.

Quarantanove pazienti sono stati randomizzati, 32 ad avatrombopag e 17 a placebo, con conte piastriniche medie [DS] simili nei 2 gruppi di trattamento ( $14,1 [8,6] \times 10^9/L$  e  $12,7 [7,8] \times 10^9/L$ , rispettivamente). L'età mediana era 44 anni, il 63% erano donne e il 94% erano caucasici, il 4% asiatici e il 2% neri. L'8,2% dei pazienti in totale aveva  $\geq 65$  anni e nessun paziente aveva  $\geq 75$  anni. La durata mediana dell'esposizione era 26 settimane per i pazienti trattati con avatrombopag e 6 settimane per i pazienti trattati con placebo. L'esito di efficacia primario in questo studio era il numero cumulativo di settimane nelle quali la conta piastrinica era  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante il periodo di trattamento di 6 mesi in assenza di terapia di salvataggio. I pazienti trattati con avatrombopag avevano una durata maggiore di conte piastriniche  $\geq 50 \times 10^9/L$  in assenza di terapia di salvataggio rispetto a quelli che avevano ricevuto placebo (mediana 12,4 [0, 25] vs 0 [0, 2] settimane, rispettivamente,  $p < 0,0001$ ) (vedere Tabella 6).

**Tabella 6: Numero cumulativo di settimane di risposta piastrinica – Studio 302**

Esito di efficacia primario	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
<b>Numero cumulativo di settimane con una risposta piastrinica*</b>		
Media (DS)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Min, Max	0, 25	0, 2
Valore p del test di Wilcoxon- Mann e Whitney	< 0,0001	

\* Il numero cumulativo di settimane di risposta piastrinica è definito come il numero totale di settimane nelle quali la conta piastrinica è stata  $\geq 50 \times 10^9/L$  durante 6 mesi di trattamento in assenza di terapia di salvataggio.

Inoltre, una grande percentuale di pazienti nel gruppo di trattamento con avatrombopag aveva conte piastriniche  $\geq 50 \times 10^9/L$  al giorno 8 rispetto al placebo (21/32; 66% vs 0/17; 0,0%, rispettivamente; IC 95% (47, 86);  $p < 0,0001$ ). Sebbene pochi soggetti ricevessero medicinali concomitanti per l'ITP al basale, una percentuale maggiore di pazienti nel gruppo di trattamento con avatrombopag ha avuto una riduzione nell'uso dei medicinali concomitanti per l'ITP dal basale rispetto al placebo (5/15; 33% vs 0/7; 0,0%, rispettivamente; IC 95% (12, 62);  $p = 0,1348$ ).

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Doptelet in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per trombocitopenia secondaria a malattia epatica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

A seguito della somministrazione orale di avatrombopag, i profili della concentrazione plasmatica/tempo sono stati caratterizzati da un tempo di latenza breve (0,5-0,75 ore), con un picco di esposizione a 6-8 ore dopo la somministrazione (*post-dose*). In uno studio di farmacocinetica a dosi multiple, condotto su volontari sani, lo stato stazionario (*steady state*) è stato raggiunto entro il giorno 5 della somministrazione. Su soggetti sani, sono stati condotti sperimentazioni cliniche randomizzate, in aperto, con disegno crossover replicato, per determinare gli effetti sulla biodisponibilità e variabilità farmacocinetica di avatrombopag di alimenti ad alto e a basso contenuto lipidico. La somministrazione con entrambi i tipi di alimenti non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla concentrazione massima ( $C_{max}$ ) o sull'entità dell'esposizione (AUC) ad avatrombopag. Tuttavia, in caso di somministrazione con il cibo, è stata evidenziata una significativa riduzione (circa il 50%) della variabilità di AUC e di  $C_{max}$  di avatrombopag, sia inter- che intra-soggetto (vedere paragrafi 4.2 e 4.5).

## Interazioni con gli alimenti

La cosomministrazione di avatrombopag con un pasto ad alto o a basso contenuto lipidico non ha avuto come conseguenza variazioni clinicamente rilevanti della concentrazione massima o dell'entità dell'assorbimento di avatrombopag. Tuttavia, la somministrazione di avatrombopag con un pasto, sia ad alto che a basso contenuto lipidico, ha ridotto di circa il 50% la variabilità farmacocinetica sia inter- che intrasoggetto di avatrombopag. Pertanto, si raccomanda di somministrare avatrombopag con il cibo (vedere paragrafo 4.2).

## Distribuzione

Studi *in vitro* indicano che avatrombopag stabilisce un forte legame con le proteine plasmatiche umane (> 96%). Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, nei pazienti con trombocitopenia e malattia epatica cronica, il volume apparente di distribuzione di avatrombopag è di circa 180 L e il volume apparente di distribuzione nei pazienti con trombocitopenia immune cronica è di circa 235 L, il che indica una estesa distribuzione di avatrombopag.

## Biotrasformazione

Il metabolismo ossidativo di avatrombopag è mediato principalmente da CYP2C9 e CYP3A4. Avatrombopag è un substrato per il trasporto mediato dalla glicoproteina-P (P-gp), sebbene non siano previste differenze clinicamente significative relative all'innalzamento della conta piastrinica quando avatrombopag viene somministrato insieme a un forte inibitore della P-gp. Sulla base di studi *in vitro*, nessun'altra proteina di trasporto (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 e OAT3) ci si aspetta svolga un ruolo significativo nella disponibilità di avatrombopag.

**Tabella 7: Interazioni farmacologiche: variazioni nella farmacocinetica di avatrombopag in presenza di medicinali somministrati in concomitanza**

Medicinale somministrato in concomitanza*	Rapporto tra medie geometriche [IC al 90%] della PK di avatrombopag con/senza farmaci, somministrati in concomitanza (nessun effetto = 1,00)	
	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Inibitore potente di CYP3A</b>		
Itraconazolo	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
<b>Inibitore moderato di CYP3A e CYP2C9</b>		
Fluconazolo	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
<b>Induttore moderato di CYP2C9 e potente di CYP3A</b>		
Rifampicina	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
<b>Inibitore di glicoproteina-P (P-gp)</b>		
Ciclosporina	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
<b>Inibitore di glicoproteina-P (P-gp) e inibitore moderato di CYP3A</b>		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

\* Allo stato stazionario, ad eccezione della ciclosporina che è somministrata come singola dose.

### *Effetti di avatrombopag*

Avatrombopag, *in vitro*, non è un inibitore di CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, non è un induttore di CYP1A, CYP2B6, CYP2C e CYP3A ed è un debole induttore di CYP2C8 e CYP2C9.

Avatrombopag, *in vitro*, è un inibitore del trasportatore di anioni organici (OAT) 1 e 3 e della proteina di resistenza del cancro della mammella (BCRP) ma non del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 e 1B3, né del trasportatore di cationi organici (OCT) 2.

### *Effetti delle proteine di trasporto*

Avatrombopag è un substrato per il trasporto mediato dalla glicoproteina-P (P-gp) (vedere Tabella 7). Avatrombopag non è un substrato per OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 e OAT3.

### Eliminazione

La via prevalente di eliminazione di avatrombopag è quella fecale. Dopo la somministrazione di una dose singola di 20 mg di <sup>14</sup>C-avatrombopag a volontari maschi sani, l'88% della dose è stata rilevata nelle feci e il 6% nelle urine. Di questo 88% di materiale correlato al farmaco presente nelle feci, il 77% è stato identificato come farmaco immodificato (34%) e il 44% sotto forma di 4-idrossi-metabolita. Nel plasma non è stato rilevato alcun metabolita di avatrombopag.

L'emivita di eliminazione plasmatica media (CV%) di avatrombopag è di circa 19 ore (19%). Si stima che la media (CV%) della *clearance* di avatrombopag sia pari a 6,9 L/h (29%).

### Linearità

Avatrombopag ha dimostrato di possedere una farmacocinetica proporzionale alla dose, dopo la somministrazione di dosi singole da 10 mg (0,5 volte la dose minima approvata), fino a 80 mg (1,3 volte la dose massima raccomandata).

### Popolazioni speciali

#### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione relativa alle concentrazioni plasmatiche di avatrombopag, ottenuta da sperimentazioni cliniche condotte su soggetti sani e pazienti con trombocitopenia secondaria a malattia epatica cronica o su soggetti sani e pazienti con ITP, che comprendeva l'11% (84/787) e il 4% (24/577) della popolazione dello studio di età  $\geq 65$  anni, rispettivamente, ha indicato che l'esposizione ad avatrombopag non è condizionata dall'età (vedere paragrafo 4.2).

#### *Gruppi razziali o etnici*

L'analisi farmacocinetica di popolazione relativa alle concentrazioni plasmatiche di avatrombopag, ottenuta da sperimentazioni cliniche condotte su soggetti sani, pazienti con trombocitopenia secondaria a malattia epatica cronica e pazienti con ITP, ha indicato che l'esposizione ad avatrombopag era simile nelle diverse etnie considerate nello studio.

#### *Compromissione renale*

Studi sull'uomo hanno dimostrato che la via renale non rappresenta la via di eliminazione primaria sia per la forma immodificata di avatrombopag che per il suo metabolita. Sulla base del profilo metabolico noto di avatrombopag e del fatto che solo il 6% della dose viene escreta nelle urine, la probabilità che in presenza di compromissione renale questa possa esercitare un effetto sulla farmacocinetica di avatrombopag è considerata molto remota (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

L'analisi farmacocinetica di popolazione relativa ad avatrombopag, eseguita su soggetti sani e pazienti con trombocitopenia causata da malattia epatica cronica, ha evidenziato esposizioni simili fra soggetti sani e soggetti con compromissione renale da lieve a moderata (CrCL  $\geq 30$  mL/min, formula di Cockcroft-Gault).

La farmacocinetica e la farmacodinamica di avatrombopag non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale severa (CrCL < 30 mL/min, formula di Cockcroft-Gault), inclusi i pazienti con necessità di emodialisi.

#### *Compromissione epatica*

Un'analisi farmacocinetica di popolazione ha valutato le esposizioni plasmatiche ad avatrombopag, in pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata, basata sui punteggi MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*) e sui punteggi Child-Turcotte-Pugh. Nelle esposizioni ad avatrombopag, non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti tra pazienti con punteggi di Child-Turcotte-Pugh (intervallo = 5-12) o MELD (intervallo = 4-23) e soggetti sani. In studi "pivotal" di fase III, l'esposizione plasmatica ad avatrombopag è risultata comparabile in pazienti con malattia epatica cronica secondaria a epatite virale (n = 242), steatoepatite non alcolica (n = 45) ed epatopatia alcolica (n = 49), oltre a risultare comparabile anche con quella di soggetti sani (n = 391). A causa delle limitate informazioni disponibili, nei pazienti in classe C Child-Pugh, avatrombopag deve essere usato solo se i benefici attesi superano i rischi previsti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Avatrombopag non stimola la produzione di piastrine in topi, ratti, scimmie o cani, a causa della sua esclusiva specificità verso i recettori della TPO. Pertanto, i dati ottenuti da questi studi sugli animali non costituiscono modello completo circa i potenziali effetti avversi nell'uomo, correlati all'aumento della conta piastrinica causata da avatrombopag.

Nelle sperimentazioni precliniche, sono stati osservati effetti soltanto con esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione nell'uomo, il che indica una scarsa rilevanza clinica. In studi "pivotal", la tossicità primaria, a dosi ripetute, di avatrombopag è stata osservata, con dosi elevate, nello stomaco, ma con adeguati margini di sicurezza se comparati con l'esposizione alla dose massima raccomandata nell'uomo; tali effetti sono risultati reversibili anche negli studi di tossicità cronica.

#### Cancerogenesi

In studi di cancerogenesi, della durata di due anni, condotti su topi e ratti, con dosi elevate si sono verificati casi di tumori gastrici (carcinoidi) delle cellule neuroendocrine (cellule simil-enterocromaffini-, ECL). Si è ritenuto che la causa dei carcinoidi gastrici sia probabilmente dovuta alla prolungata ipergastrinemia osservata negli studi di tossicità. Nei roditori, i carcinoidi gastrici correlati alla ipergastrinemia sono generalmente considerati essere a basso rischio o di scarsa rilevanza per l'uomo.

In un test di mutazione batterica inversa (AMES), *in vitro*, avatrombopag non ha mostrato proprietà mutagene, né proprietà clastogeniche, *in vitro*, in un test di aberrazioni cromosomiche su linfociti umani o, *in vivo*, in un test dei micronuclei del midollo osseo di ratti.

#### Tossicologia e/o farmacologia animale

In studi di tossicità a dosi ripetute della durata minima di 4 settimane, condotti su topi, ratti e scimmie *cynomolgus*, sono state osservate lesioni gastriche correlate al trattamento. In queste specie avatrombopag è stato associato ad alterazioni istopatologiche della mucosa fundica dello stomaco ghiandolare, caratterizzate da degenerazione dell'epitelio ghiandolare, con riduzione del numero di cellule parietali mature. A questo effetto non è stata associata una risposta infiammatoria, né alcuna evidenza di erosione o formazione di ulcere. La gravità delle lesioni gastriche dipendeva dalla dose di avatrombopag e dalla durata della somministrazione, indicando una chiara tendenza alla reversibilità durante il periodo di guarigione. Le esposizioni (AUC) a dosi che non mostravano presenza di lesioni gastriche nelle varie specie sono state da 3 a 33 volte superiori all'esposizione nell'uomo, alla massima dose raccomandata (MRHD).

## Tossicità della riproduzione e dello sviluppo

Avatrombopag non ha avuto conseguenze sulla fertilità, né sulle prime fasi dello sviluppo embrionale di ratti maschio e femmina a esposizioni, rispettivamente, 22 volte e 114 volte superiori all'AUC osservata nei pazienti alla dose giornaliera raccomandata di 60 mg

## Escrezione nel latte materno

Dopo somministrazione orale di avatrombopag radiomarcato, avatrombopag si ritrova nel latte di ratti femmina in allattamento. I parametri farmacocinetici di avatrombopag nel latte materno sono risultati simili a quelli plasmatici, con un rapporto di esposizione alla radioattività correlata ad avatrombopag (latte/plasma) pari a 0,94.

## Studi su animali giovani

In uno studio di tossicologia giovanile di 10 settimane nei ratti, avatrombopag è stato somministrato a dosi variabili da 20 a 300 mg/kg/die. Non c'è stata mortalità correlata al farmaco testato né segni clinici a dosi fino a 300 mg/kg/die. Nello stomaco si sono verificate degenerazione dose-dipendente, iperplasia rigenerativa e atrofia dell'epitelio ghiandolare a 100 e 300 mg/kg/die; le esposizioni a 100 mg/kg/die nei ratti maschi erano 14 volte l'AUC nei pazienti alla dose massima raccomandata di 60 mg una volta al giorno. Avatrombopag non ha causato alterazioni a livello gastrico nei ratti maschi giovani a esposizioni 7 volte l'AUC osservata nei pazienti alla dose massima raccomandata di 60 mg una volta al giorno. Un'incidenza maggiore di mineralizzazione focale di fondo è stata anche osservata nei reni delle femmine a 300 mg/kg/die (l'esposizione dei ratti femmine era 50 volte l'esposizione umana in base all'AUC alla dose giornaliera di 60 mg).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina (E460(i))  
Crospovidone tipo B (E1202)  
Silice colloidale anidra (E551)  
Magnesio stearato (E470b)

#### Film di rivestimento

Polivinilile alcool (E1203)  
Talco (E553b)  
Macrogol 3350 (E1521)  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

5 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister (film in alluminio laminato con poliammide e polivinilcloruro e foglio di chiusura in alluminio e polietilene tereftalato, apribile mediante pressione), contenente 10 o 15 compresse rivestite con film. Ogni scatola di cartone contiene un blister da 10 o 15 compresse rivestite con film o due blister da 15 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2019  
Data del rinnovo più recente:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)  
Strandbergsgatan 49  
Stockholm  
SE-112 51  
Svezia

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).