

”Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 378, cod (B02BX08): DCI AVATROMBOPAG

A. TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI IMUNE (TPI)

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei imune (TPI) primare cronică la pacienții adulți care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticosteroizi, imunoglobuline).

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu TPI primară cronică care sunt refractari la alte tratamente (de exemplu corticoizi, imunoglobuline).

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul afecțiunilor hematologice.

1. Mod de administrare:

Administrare orală.

Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente, inclusiv atunci când se administrează doza mai puțin frecvent decât o dată pe zi.

2. Doze:

Se va utiliza cea mai mică doză de avatrombopag necesară pentru a atinge și menține un număr de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ după cum este necesar pentru a reduce riscul de sângerare. A nu se utiliza avatrombopag pentru normalizarea numărului de trombocite.

Schema inițială de administrare a dozelor

Doza inițială recomandată de avatrombopag este de 20 mg (1 comprimat) o dată pe zi, cu alimente.

Ajustarea dozelor:

Ajustările dozelor (vezi Tabelul 2 și Tabelul 3) se bazează pe răspunsul din punct de vedere al numărului de trombocite. A nu se depăși o doză zilnică de 40 mg (2 comprimate).

Tabelul 2: Ajustările dozelor de avatrombopag la pacienții cu TPI

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Ajustarea dozelor sau măsuri
< 50 după cel puțin 2 săptămâni de tratament cu avatrombopag	- Se crește cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 150 și ≤ 250	- Se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3. - Se așteaptă 2 săptămâni pentru a evalua efectele acestei scheme de administrare și ale oricăror ajustări ulterioare ale dozelor.
> 250	- Se oprește administrarea avatrombopag. - Se crește monitorizarea trombocitelor la o frecvență de două ori pe săptămână. - Atunci când numărul de trombocite este mai mic de $100 \times 10^9/l$, se scade cu <i>un nivel al dozei</i> conform Tabelului 3 și se reinițiază tratamentul.
< 50 după 4 săptămâni de administrare de avatrombopag 40 mg o dată pe zi	Se oprește administrarea avatrombopag.
> 250 după 2 săptămâni de administrare de avatrombopag 20 mg o dată pe săptămână	Se oprește administrarea avatrombopag.

Tabelul 3: Nivelurile dozelor de avatrombopag pentru titrare la pacienții cu TPI

Doză [‡]	Nivel al dozei
40 mg o dată pe zi	6
40 mg de trei ori pe săptămână ȘI 20 mg în cele patru zile rămase ale fiecărei săptămâni	5
20 mg o dată pe zi*	4
20 mg de trei ori pe săptămână	3
20 mg de două ori pe săptămână SAU 40 mg o dată pe săptămână	2
20 mg o dată pe săptămână	1

* Schema inițială de administrare a dozelor la toți pacienții *cu excepția* celor care iau *inductori duali moderați sau puternici* sau *inhibitori duali moderați sau puternici* ai CYP2C9 și CYP3A4/5 sau ai CYP2C9 exclusiv.

[‡] Pacienții carora li se administrează avatrombopag mai puțin frecvent decât o dată pe zi trebuie să ia medicamentul în mod consecvent de la o săptămână la alta.

- Nivelul 3 al dozei: trei zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni, miercuri și vineri
- Nivelul 2 al dozei: două zile neconsecutive pe săptămână, de exemplu luni și vineri
- Nivelul 1 al dozei: în aceeași zi în fiecare săptămână, de exemplu luni

În cazul unei doze omise, pacienților trebuie să li se administreze doza de avatrombopag omisă imediat ce își amintesc. Pacienții nu trebuie să ia două doze odată pentru a compensa doza omisă și trebuie să ia doza următoare conform schemei curente de administrare.

Asociere

Avatrombopag poate fi asociat cu alte medicamente pentru TPI. Numărul de trombocite trebuie monitorizat la asocierea avatrombopag cu alte medicamente pentru tratamentul TPI primare

pentru a evita valori ale numărului de trombocite situate în afara intervalului recomandat și a stabili dacă doza oricăruia dintre medicamente trebuie redusă.

3. Monitorizarea tratamentului:

După inițierea tratamentului, numărul de trombocite se evaluează cel puțin o dată pe săptămână până la atingerea unui număr stabil de trombocite $\geq 50 \times 10^9/l$ și $\leq 150 \times 10^9/l$. Trebuie efectuată monitorizarea numărului de trombocite de două ori pe săptămână în primele săptămâni ale tratamentului la pacienții cărora li se administrează avatrombopag numai o dată sau de două ori pe săptămână. Trebuie efectuată, de asemenea, monitorizarea de două ori pe săptămână după ajustările dozelor în timpul tratamentului.

Din cauza riscului potențial de apariție a unor valori ale numărului de trombocite peste $400 \times 10^9/l$ în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie monitorizați cu atenție din punct de vedere al oricăror semne sau simptome de trombocitoză. După atingerea unui număr stabil de trombocite, trebuie determinat numărul de trombocite cel puțin lunar. După oprirea administrării avatrombopag, numărul de trombocite trebuie obținut săptămânal timp de cel puțin 4 săptămâni.

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag

- dacă numărul de trombocite nu crește la $\geq 50 \times 10^9/l$ după 4 săptămâni de administrare a dozelor la doza maximă de 40 mg o dată pe zi.
- dacă numărul de trombocite este mai mare de $250 \times 10^9/l$ după 2 săptămâni de administrare a dozelor la doza de 20 mg o dată pe săptămână.
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

- Avatrombopag nu trebuie administrat la pacienți cu trombocitopenie imună cronică în încercarea de normalizare a numărului de trombocite.
- Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.
- trebuie manifestată precauție la pacienții cu polimorfisme ale CYP2C9 cu pierdere a funcției, întrucât acestea pot determina creșterea expunerii la avatrombopag.
- Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child-Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog. Prescrierea se realizează în cadrul Programului național de boli rare, 6.27- ”boli rare-medicamente incluse condiționat” din sublista C secțiunea C2 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare.

B. TRATAMENTUL TROMBOCITOPENIEI SEVERE LA PACIENȚI ADULȚI CU BOALĂ HEPATICĂ CRONICĂ

I. Indicația terapeutică (face obiectul unui contract cost volum)

Avatrombopag este indicat pentru tratamentul trombocitopeniei severe la pacienți adulți cu boală hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

II. Criterii de includere în tratament

Pacienți adulți cu trombocitopenie severă din boala hepatică cronică care sunt programați pentru a li se efectua o procedură invazivă.

III. Criterii de excludere

Hipersensibilitate la avatrombopag sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

IV. Tratament

Tratamentul trebuie inițiat și trebuie să rămână sub supravegherea unui medic cu experiență în tratamentul bolilor hematologice, gastroenterologice sau chirurgicale.

1. Mod de administrare:

Administrare orală.

Avatrombopag trebuie administrat la aceeași oră din zi (de exemplu dimineața sau seara) cu alimente.

2. Doze:

Doza zilnică recomandată de avatrombopag se stabilește în funcție de numărul de trombocite al pacientului (vezi Tabelul 1). Administrarea trebuie inițiată cu 10-13 zile înainte de procedura planificată.

Pacientului trebuie să i se efectueze procedura la 5-8 zile după ultima doză de avatrombopag.

Tabelul 1: Recomandare privind doza zilnică de avatrombopag

Număr de trombocite ($\times 10^9/l$)	Doza administrată o dată pe zi	Durata administrării
< 40	60 mg (trei comprimate de 20 mg)	5 zile
≥ 40 până la < 50	40 mg (două comprimate de 20 mg)	5 zile

Durata tratamentului

Având în vedere informațiile limitate, avatrombopag nu trebuie administrat o perioadă mai lungă de 5 zile.

Doze omise

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată imediat ce pacientul își amintește. Nu trebuie administrate două doze concomitent pentru a compensa o doză omisă. Doza următoare trebuie administrată în ziua următoare, la ora obișnuită.

4. Monitorizarea tratamentului:

Înainte de administrarea tratamentului cu avatrombopag și în ziua unei proceduri, trebuie efectuată determinarea numărului de trombocite, pentru a avea siguranța că există o creștere adecvată a numărului de trombocite și nu o creștere neașteptat de mare a numărului de trombocite

V. Criterii pentru întreruperea tratamentului cu Avatrombopag

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

VI. Considerații speciale

Evenimente trombotice/tromboembolice:

Trebuie avut în vedere un posibil risc trombotic crescut în cazul administrării avatrombopag la pacienți cu factori de risc cunoscuți pentru tromboembolie, incluzând, fără limitare, afecțiuni protrombotice genetice (de exemplu, Factor V Leiden, protrombină 20210A, deficit de antitrombină sau deficit de proteină C sau S), factori de risc dobândiți (de exemplu, sindrom antifosfolipidic), vârsta avansată, pacienți cu perioade prelungite de imobilizare, patologii maligne, administrare de contraceptive și terapie de substituție hormonală, intervenție chirurgicală/traumă, obezitate și fumat.

Insuficiență hepatică severă:

Există informații limitate privind utilizarea avatrombopag la pacienți cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child Pugh, scor MELD > 24). Avatrombopag trebuie utilizat la astfel de pacienți numai dacă beneficiul anticipat depășește riscurile anticipate.

Pacienții cu boală hepatică clasa C Child Pugh care iau avatrombopag înaintea unei proceduri invazive trebuie evaluați în ziua procedurii pentru depistarea unei eventuale creșteri neașteptat de mari a numărului de trombocite.

Administrare concomitentă cu preparate care conțin interferon:

Se cunoaște că preparatele care conțin interferon reduc numărul de trombocite; prin urmare, acest lucru trebuie avut în vedere în cazul administrării de avatrombopag concomitent cu preparate care conțin interferon.

Lactoză:

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

VII. Prescriptori

Tratamentul cu avatrombopag trebuie inițiat și monitorizat de către un medic hematolog, gastroenterolog sau specialități chirurgicale. Prescrierea se realizează în cadrul grupei de boală G10- Medicamente de suport pentru afecțiuni oncologice, hematologice și pentru terapia durerii”, din sublista C secțiunea C1 din anexa la HG nr 720/2008, republicată, cu modificările și completările ulterioare.”