

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doptelet 20 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа аватромбопаг малеат, еквивалентен на 20 mg аватромбопаг (avatrombopag).

Помощно вещество с известно действие

Всяка филмирана таблетка съдържа 120,8 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Бледожълта, кръгла, двойноизпъкнала филмирана таблетка с дебелина 7,6 mm с вдлъбнато релефно означение „AVA“ от едната страна и „20“ от другата страна.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Doptelet е показан за лечение на тежка тромбоцитопения при възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване, за които е планирано да бъдат подложени на инвазивна процедура.

Doptelet е показан за лечение на хронична първична имунна тромбоцитопения (ИТП) при възрастни пациенти, които са рефрактерни на други видове лечение (напр. кортикостероиди, имуноглобулини).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Лечението трябва да се започне от и да остане под наблюдението на лекар, който има опит в лечението на хематологични заболявания. Doptelet трябва да се взема по едно и също време на деня (напр. сутрин или вечер) с храна, включително когато дозата се взема по-рядко от веднъж дневно.

Хронично чернодробно заболяване

Проверете броя на тромбоцитите преди приложението на терапията с Doptelet и в деня на процедурата, за да се гарантира адекватно увеличаване на броя на тромбоцитите и да се избегне неочаквано голямо увеличаване на броя на тромбоцитите в популациите на пациенти, посочени в точки 4.4 и 4.5.

Препоръчителната дневна доза аватромбопаг се основава на броя на тромбоцитите на пациента (вж. таблица 1). Прилагането на съответната доза трябва да започне 10-13 дни преди планираната процедура. Пациентът трябва да се подложи на процедурата от 5 до 8 дни след последната доза аватромбопаг.

Таблица 1: Препоръчителна дневна доза аватромбопаг

Брой на тромбоцитите (x10 ⁹ /l)	Доза веднъж дневно	Продължителност на дозиране
< 40	60 mg (3 таблетки от 20 mg)	5 дни
≥ 40 до < 50	40 mg (2 таблетки от 20 mg)	5 дни

Продължителност на лечението

Поради ограничената информация, аватромбопаг не трябва да се приема за повече от 5 дни.

Пропуснати дози

Ако пропуснете една доза, вземете я веднага, щом си спомните. Не трябва да се приема двойна доза, за да се компенсира пропуснатата доза. Следващата доза трябва да се приеме в обичайното време на следващия ден.

Хронична имунна тромбоцитопения

Използвайте най-ниската доза Doptelet, необходима за постигане и поддържане на брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$, според необходимото за понижаване на риска от кървене. Не използвайте аватромбопаг за нормализиране на броя на тромбоцитите. В клинични проучвания броят на тромбоцитите като цяло се е повишил в рамките на 1 седмица след започване на аватромбопаг и се е понижил в рамките на 1 до 2 седмици след прекратяване на приема.

Първоначална схема на прилагане

Препоръчителната начална доза Doptelet е 20 mg (1 таблетка) веднъж дневно с храна.

Проследяване и коригиране на дозата

След започване на терапия, оценявайте броя на тромбоцитите най-малко веднъж седмично до постигане на стабилен брой тромбоцити $\geq 50 \times 10^9/l$ и $\leq 150 \times 10^9/l$. Проследяване на броя на тромбоцитите два пъти седмично трябва да се извършва по време на първите седмици от терапията при пациенти, получаващи аватромбопаг само веднъж или два пъти седмично. Проследяване два пъти седмично трябва да се извършва и след корекции на дозата по време на лечението.

Поради потенциалния риск от брой на тромбоцитите над $400 \times 10^9/l$ в рамките на първите седмици от лечението, пациентите трябва да се проследяват внимателно за всякакви признаци или симптоми на тромбоцитоза. След постигане на стабилен брой тромбоцити, изследвайте броя на тромбоцитите най-малко веднъж месечно. След прекратяване на аватромбопаг, броят на тромбоцитите трябва да се изследва ежеседмично в продължение на поне 4 седмици.

Корекциите на дозата (вж. Таблица 2 и Таблица 3) се базират на отговора, определен от броя на тромбоцитите. Не превишавайте дневна доза от 40 mg (2 таблетки).

Таблица 2: Кориждане на дозата аватромбопаг при пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения

Брой тромбоцити (x 10 ⁹ /л)	Кориждане на дозата или действие
< 50 след поне 2 седмици на лечение с аватромбопаг	<ul style="list-style-type: none"> Увеличете с <i>едно дозово ниво</i> според Таблица 3. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефектите от тази схема и каквито и да било следващи корекции на дозата.
> 150 и ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> Намалете с <i>едно дозово ниво</i> според Таблица 3. Изчакайте 2 седмици, за да оцените ефектите от тази схема и каквито и да било следващи корекции на дозата.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> Спрете аватромбопаг. Увеличете проследяването на тромбоцитите до два пъти седмично. Когато броят на тромбоцитите е по-нисък от 100 x 10⁹/л, намалете с <i>едно дозово ниво</i> според Таблица 3 и започнете отново терапията.
< 50 след 4 седмици аватромбопаг 40 mg веднъж дневно	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете аватромбопаг.
> 250 след 2 седмици аватромбопаг 20 mg седмично	<ul style="list-style-type: none"> Прекратете аватромбопаг.

Таблица 3: Дозови нива на аватромбопаг за титриране при пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения

Доза [‡]	Дозово ниво
40 mg веднъж дневно	6
40 mg три пъти седмично <i>И</i> 20 mg в четирите оставащи дни от всяка седмица	5
20 mg веднъж дневно*	4
20 mg три пъти седмично	3
20 mg два пъти седмично <i>ИЛИ</i> 40 mg веднъж седмично	2
20 mg веднъж седмично	1

*Първоначална схема на прилагане за всички пациенти с *изключение* на тези, приемащи умерени или силни двойни индуктори или умерени или силни двойни инхибитори на СУР2С9 и СУР3А4/5 или само на СУР2С9.

[‡] Пациенти, приемащи аватромбопаг по-рядко от веднъж дневно, трябва да вземат лекарството по един и същ начин всяка седмица.

Дозово ниво 3: Три непоследователни дни седмично, напр. понеделник, сряда и петък

Дозово ниво 2: Два непоследователни дни седмично, напр. понеделник и петък

Дозово ниво 1: В един и същи ден всяка седмица, напр. понеделник

В случай че се пропусне доза, пациентите трябва да вземат пропуснатата доза аватромбопаг веднага щом си спомнят. Пациентите не трябва да вземат две дози наведнъж, за да компенсират пропуснатата доза и трябва да вземат следващата доза според настоящата схема.

Аватромбопаг може да се прилага в допълнение към други лекарствени продукти за ИТП. Броят на тромбоцитите трябва да се проследява, когато аватромбопаг се комбинира с други лекарствени продукти за лечение на първична ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите извън препоръчителния диапазон и да се прецени дали дозата на всяко от лекарствата трябва да се намали.

Прекратяване

Прекратете аватромбопаг, ако броят на тромбоцитите не се увеличи до $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ след 4 седмици на прием на максималната доза 40 mg веднъж дневно. Прекратете Doptelet, ако броят на тромбоцитите е по-голям от $250 \times 10^9/\text{л}$ след 2-седмичен прием на 20 mg веднъж седмично.

Препоръчителна дозировка при употреба на съпътстващи умерени или силни двойни индуктори или инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4/5 или само на CYP2C9 при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения

Препоръчителните начални дози аватромбопаг при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения, получаващи съпътстващи лекарства, са обобщени в Таблица 4.

Таблица 4: Препоръчителна начална доза аватромбопаг за пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения на базата на съпътстващи лекарства

Съпътстващи лекарства	Препоръчителна начална доза
Умерени или силни двойни инхибитори на CYP2C9 и CYP3A4/5 или само на CYP2C9 (напр. флуконазол)	20 mg (1 таблетка) три пъти седмично
Умерени или силни двойни индуктори на CYP2C9 и CYP3A4/5 или само на CYP2C9 (напр. рифампицин, ензалутамид)	40 mg (2 таблетки) веднъж дневно

Специални популации

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти на възраст 65 години и повече (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Аватромбопаг не се екскретира бъбречно и поради това не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Аватромбопаг не е проучван при пациенти с тежко бъбречно увреждане (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко (клас А по Child-Pugh) до умерено (клас В по Child-Pugh) чернодробно увреждане.

Поради ограничената налична информация, безопасността и ефикасността на аватромбопаг при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (клас С по Child-Pugh, оценка MELD > 24) не са установени (вж. точка 4.4). Не се очаква коригиране на дозата при тези пациенти. Терапия с аватромбопаг при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да се започне само ако очакваната полза превишава очакваните рискове (вж. точки 4.4 и 5.2).

Съпътстващи заболявания

Поради ограничена или липсваща информация, безопасността и ефикасността на аватромбопаг при възрастни пациенти с хронична ИТП и човешки имунодефицитен вирус [HIV], вирус на хепатит С [HCV] или лица с известен системен лупус еритематодес, остър хепатит, активен хроничен хепатит, цироза, лимфопролиферативно заболяване, миелопролиферативни нарушения, левкемия, миелодисплазия (МДС), съпътстващо злокачествено заболяване и значимо сърдечносъдово заболяване (напр. застойна сърдечна недостатъчност степен III/IV, предсърдно мъждене, състояние след коронарен артериален байпас или поставяне на стент) не са установени.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на аватромбопаг при деца на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Полиморфизъм със загуба на функцията на CYP2C9

Експозицията на аватромбопаг може да се повиши при пациенти с полиморфизъм със загуба на функцията на CYP2C9*2 и CYP2C9*3. Здрави участници (n = 2), които са били хомозиготни за тези мутации (бавни метаболитатори), са имали приблизително 2-кратно по-висока експозиция, в сравнение с участници с CYP2C9 от див тип.

Начин на приложение

Doptelet е за перорално приложение и таблетките трябва да се приемат с храна (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания.

Свръхчувствителност към аватромбопаг или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Тромботични/тромбоемболични събития

Известно е, че пациентите с хронично чернодробно заболяване са с повишен риск от тромбоемболични събития. Съобщава се за повишена честота на портална венозна тромбоза при пациенти с хронично чернодробно заболяване, които са имали брой на тромбоцитите $> 200 \times 10^9/l$ при приемане на агонист на тромбоемболичния рецептор (вж. точка 4.8). При пациенти с хронична имунна тромбоцитопения, тромбоемболични събития (артериални или венозни) са възникнали при 7% (9/128) от пациентите, получаващи аватромбопаг (вж. точка 4.8).

Doptelet не е проучван при пациенти с предшестващи тромбоемболични събития. Обмислете потенциалния повишен тромботичен риск при прилагане на Doptelet на пациенти с известни рискови фактори за тромбоемболизъм, включително, но не само, генетични протромботични състояния (фактор V Leiden, протромбин 20210A, дефицит на антитромбин или дефицит на протеин С или S), напреднала възраст, пациенти с продължителни периоди на обездвижване, злокачествени образувания, контрацептиви и хормонална заместителна терапия, хирургична операция/травма, затлъстяване и тютюнопушене. Doptelet не трябва да се прилага при пациенти с хронично чернодробно заболяване или хронична имунна тромбоцитопения като опит за нормализиране на броя на тромбоцитите.

Удължаване на QTc интервала при употреба на съпътстващи лекарства

При експозиции, подобни на постигнатата при доза 40 mg и 60 mg, Doptelet не удължава QT интервала до клинично значима степен. Ефекти на удължаване на средния QTc > 20 ms не се очакват при схема на прилагане с най-високата препоръчителна терапевтична доза на базата на анализ на сборни данни от клинични проучвания при пациенти с хронично чернодробно заболяване. Въпреки това трябва да се действа с повишено внимание, когато Doptelet се прилага едновременно с умерени или силни двойни инхибитори на CYP3A4/5 и CYP2C9 или с умерени или силни инхибитори на CYP2C9, тъй като тези лекарства могат да увеличат експозициите на аватромбопаг. Трябва да се действа с повишено внимание и при пациенти с полиморфизъм със загуба на функция на CYP2C9, тъй като това може да увеличи експозицията на аватромбопаг.

Повторно възникване на тромбоцитопения и кървене след спиране на лечението при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения

Много е вероятно тромбоцитопения да възникне отново при пациенти с ИТО при прекратяване на лечението с аватромбопаг. След прекратяване на аватромбопаг броят на тромбоцитите се връща към изходните нива в рамките на 2 седмици при повечето пациенти, което увеличава риска от кървене и в някои случаи може да доведе до кървене. Рискът от кървене се увеличава, ако лечението с аватромбопаг се прекрати при наличие на антикоагуланти или антитромбозни средства. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно за понижаване на броя на тромбоцитите и да се лекуват, за да се избегне кървене при прекратяване на лечението с аватромбопаг. Препоръчва се, ако лечението с аватромбопаг се прекрати, лечението за ИТП да се започне отново, в съответствие с актуалните насоки за лечение. Допълнителното медицинско

лечение може да включва спиране на антикоагулантната и/или антитромбозната терапия, обръщане на антикоагулацията или поддържащо приложение на тромбоцити.

Увеличен костномозъчен ретикулин

Счита се, че увеличеният костномозъчен ретикулин е в резултат на стимулация на рецепторите за тромбопоетин (ТРО), водеща до повишен брой мегакариоцити в костния мозък, които впоследствие може да освободят цитокини. Показателни за повишен ретикулин са морфологичните промени в периферните кръвни клетки и може да се открие чрез костномозъчна биопсия. Поради това се препоръчват изследвания за клетъчни морфологични аномалии с използване на натривки от периферна кръв и пълна кръвна картина (ПКК) преди и по време на лечение с аватромбопаг.

Ако при пациентите се наблюдава загуба на ефикасност и аномалии в натривките от периферна кръв, приложението на аватромбопаг трябва да се прекрати, трябва да се направи физикален преглед и да се обмисли вземане на костномозъчна биопсия с подходящо оцветяване за ретикулин. Ако е налична предишна костномозъчна биопсия, трябва да се направи сравнение. Ако се поддържа ефикасността и се наблюдават аномалии в натривките от периферна кръв при пациентите, лекарят трябва да извърши подходяща клинична преценка, включително да се обмисли костномозъчна биопсия и преценка на съотношението полза/риск на аватромбопаг и алтернативни варианти за лечение на ИТП.

Прогресия на съществуващ миелодиспластичен синдром (МДС)

Ефективността и безопасността на Doptelet не са установени при лечението на тромбоцитопения, причинена от МДС. Doptelet не трябва да се използва извън клинични проучвания за лечение на тромбоцитопения, причинена от МДС.

Съществува теоретично съображение, че тромбопоетин-рецепторните (ТРО-R) агонисти може да стимулират прогресията на съществуващи хематологични злокачествени заболявания като МДС. ТРО-R агонистите са растежни фактори, които водят до експанзия на тромбопоетичните прогениторни клетки, диференциация и производство на тромбоцити. ТРО-R се експресират предимно на повърхността на клетките на миелоидната линия. Има съображения по отношение на ТРО-R агонистите, че те може да стимулират прогресията на съществуващи хемопоетични злокачествени заболявания като МДС.

Диагнозата ИТП при възрастни пациенти и пациенти в старческа възраст трябва да бъде потвърдена чрез изключването на други клинични единици, проявяващи се с тромбоцитопения, по-конкретно, трябва да се изключи диагноза МДС. Трябва да се обсъди извършването на костномозъчна аспирация и биопсия в хода на заболяването и лечението, особено при пациенти на възраст над 60 години, при тези пациенти, които имат системни симптоми или абнормни признаци, като увеличени периферни бластни клетки.

Тежко чернодробно увреждане

Съществува ограничена информация за употребата на аватромбопаг при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (клас С по Child-Pugh, MELD скор > 24). Аватромбопаг трябва се използва при такива пациенти само ако очакваните ползи надвишават очакваните рискове (вж. точки 4.2 и 5.2).

Пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане трябва да получат помощ в съответствие с клиничната практика чрез внимателно наблюдение за ранни признаци на влошаване или нова поява на чернодробна енцефалопатия, асцит и тенденция към тромбоза или кървене чрез наблюдение на чернодробните функционални тестове, тестове за оценка на състоянието на кръвосъсирване и чрез образна диагностика на порталната васкулатура при необходимост.

Пациенти с чернодробно заболяване клас С по Child Pugh, които приемат аватромбопаг преди инвазивна процедура, трябва да се оценяват в деня на процедурата за внезапно голямо увеличение на броя на тромбоцитите.

Употреба при пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивни процедури

Целта на лечението с Doptelet е да се увеличи броят на тромбоцитите. Въпреки че профилът полза/риск за процедури, които не са били специално включени в клиничните проучвания, е вероятно да бъде сравним, ефикасността и безопасността на аватромбопаг не са установени при големи операции като лапаротомия, торакотомия, открита сърдечна операция, краниотомия или отстраняване на органи.

Повторно лечение за пациенти с хронично чернодробно заболяване, подложени на инвазивни процедури

Има ограничена информация за употребата на аватромбопаг при пациенти, с предишна експозиция на аватромбопаг.

Едновременно приложение с интерферонові препарати

Известно е че, интерфероновите препарати намаляват броя на тромбоцитите и това трябва да се има предвид при едновременно приложение на аватромбопаг и интерферонові препарати.

Лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

P-гр инхибитори

Едновременната употреба на аватромбопаг с P-гр инхибитори води до промени в експозицията, които не са клинично значими. Не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

CYP3A4/5 и CYP2C9 инхибитори

Съпътстващата употреба на аватромбопаг с умерени или силни двойни CYP3A4/5 и CYP2C9 инхибитори (напр. флуконазол) увеличава експозицията на аватромбопаг. Съпътстващата употреба на аватромбопаг с умерени или силни инхибитори на CYP2C9 се очаква да увеличи експозицията на аватромбопаг.

Хронично чернодробно заболяване

Не се очаква увеличаването на експозицията на аватромбопаг да има клинично значим ефект върху броя на тромбоцитите в резултат на 5-дневната продължителност на лечението и не се препоръчва коригиране на дозата. Въпреки това тези пациенти трябва да се оценяват в деня на процедурата за внезапно голямо увеличение на броя на тромбоцитите (вж. точки 4.2 и 5.2).

Хронична имунна тромбоцитопения

Намалете началната доза аватромбопаг при съпътстваща употреба с умерен или силен двоен инхибитор на CYP2C9 и CYP3A4/5 (вж. Таблица 4 и точка 4.2). Понижаване на началната доза трябва да се обмисли и при пациенти, получаващи умерен или силен инхибитор на CYP2C9.

При пациенти, започващи лечение с умерени или силни двойни инхибитори на СУР2С9 и СУР3А4/5, или умерени или силни инхибитори на СУР2С9, докато получават аватромбопаг, трябва да се проследява броят на тромбоцитите и да се коригира дозата на аватромбопаг, ако е необходимо (вж. Таблица 2, Таблица 3 и точка 4.2).

СУР3А4/5 и СУР2С9 индуктори

Съпътстващата употреба на умерени или силни двойни СУР3А4/5 и СУР2С9 индуктори (напр. рифампицин, ензалутамид) намалява експозицията на аватромбопаг и може да доведе до намаляване на ефекта върху броя на тромбоцитите. Съпътстващата употреба на аватромбопаг с умерени или силни индуктори на СУР2С9 се очаква да намали експозицията на аватромбопаг.

Хронично чернодробно заболяване

Понижаването на експозицията на аватромбопаг не се очаква да има клинично значим ефект върху броя на тромбоцитите поради 5-дневната продължителност на лечението. Не се препоръчва коригиране на дозата (вж. точка 5.2).

Хронична имунна тромбоцитопения

Препоръчителната начална доза Doptelet трябва да се повиши при съпътстваща употреба с умерен или силен двоен индуктор на СУР2С9 и СУР3А4/5 (вж. Таблица 4 и точка 4.2). Увеличаване на началната доза трябва да се обмисли и при пациенти, получаващи умерен или силен индуктор на СУР2С9.

При пациенти, които започват лечение с умерени или силни двойни индуктори на СУР2С9 и СУР3А4/5, или умерени или силни индуктори на СУР2С9, докато получават аватромбопаг, трябва да се проследява броят на тромбоцитите и да се коригира дозата, ако е необходимото (вж. Таблица 2, Таблица 3 и точка 4.2).

Лекарствени продукти за лечение на ИТП

Лекарствените продукти, използвани за лечение на ИТП в комбинация с аватромбопаг при клинични проучвания, са включвали кортикостероиди, даназол, дапсон и интравенозен имуноглобулин (IVIg). Броят на тромбоцитите трябва да се проследява, когато аватромбопаг се комбинира с други лекарствени продукти за лечение на ИТП, за да се избегне брой на тромбоцитите извън препоръчителния диапазон.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на аватромбопаг при бременни жени. Проучванията при животни са недостатъчни по отношение на репродуктивната токсичност (вж. точка 5.3). Doptelet не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

Липсват данни за наличието на аватромбопаг в кърмата, ефектите върху кърмачетата или ефектите върху образуването на мляко. Не е известно дали аватромбопаг или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Аватромбопаг присъства в млякото на лактиращи плъхове, вж. точка 5.3. Не може да се изключи риск за кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Doptelet, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Ефектът на аватромбопаг върху фертилитета при хора не е установен и не може да се изключи риск. В проучвания при животни аватромбопаг не оказва влияние върху фертилитета на мъжките и женските, или върху ранната ембриогенеза при плъхове (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Dorpelet не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Хронично чернодробно заболяване

Безопасността на аватромбопаг е оценена в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо контролирани проучвания, ADAPT-1 и ADAPT-2, в които 430 пациенти с хронично чернодробно заболяване и тромбоцитопения получават аватромбопаг (n = 274) или плацебо (n = 156) и са имали 1 оценка на безопасността след дозата.

Хронична имунна тромбоцитопения

Безопасността на аватромбопаг е оценена в три контролирани проучвания и едно неконтролирано проучване, които са включвали 161 пациенти с хронична имунна тромбоцитопения. Сборните данни за безопасност от тези четири проучвания включват 128 пациенти с експозиция на аватромбопаг, с медиана на продължителността 29 седмици.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции са класифицирани според предпочитания термин и системно-органен клас, както и по честота. Честотите са дефинирани като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$).

Проучвана популация с хронично чернодробно заболяване

Системо-органен клас (терминология по MedDRA*)	Чести	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система		Анемия
Съдови нарушения		Портална венозна тромбоза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в костите Миалгия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора	Пирексия

* Медицински речник за регулаторни дейности (MedDRA) версия 19.1.

Проучвана популация с първична имунна тромбоцитопения

Системо-органен клас (терминология по MedDRA*)	Честота	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Фурункул, септичен тромбоз, инфекция на горните дихателни пътища
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Нечести	Миелофиброза
Нарушения на кръвта и лимфната система	Чести	Тромбоцитопения, анемия, спленомегалия
	Нечести	Левкоцитоза
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперлипидемия, понижен апетит
	Нечести	Дехидратация, хипертриглицеридемия, повишен апетит, дефицит на желязо
Психични нарушения	Нечести	Промени в настроението
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност, дискомфорт в главата, мигрена, парестезии
	Нечести	Мозъчносъдов инцидент, когнитивно нарушение, дисгеузия, хипоестезия, сетивно нарушение, преходна исхемична атака
Нарушения на очите	Нечести	Необичайно усещане в окото, очно дразнене, очен сърбеж, очен оток, повишена лакримация, очен дискомфорт, фотофобия, оклузия на ретинална артерия, замъглено зрение, увреждане на зрението
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Болка в ушите, хиперакузис
Сърдечни нарушения	Нечести	Инфаркт на миокарда
Съдови нарушения	Чести	Хипертония
	Нечести	Дълбока венозна тромбоза, тромбоза на югуларна вена, вазоконстрикция
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Епистаксис, диспнея
	Нечести	Хемоптиза, назална конгестия, белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене, диария, повръщане, болка в горната част на корема, флатуленция
	Нечести	Дискомфорт в корема, коремна дистензия, болка в долната част на корема, аноректални варици, констипация, оригване, гастроезофагеална рефлуксна болест, глосодиния, хемороиди, орални парестезии, подуване на езика, нарушение на езика
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Тромбоза на порталната вена
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив, акне, петехии, пруритус
	Нечести	Алоpecia, суха кожа, екхимоза, хиперхидроза, нарушена пигментация, сърбящ обрив, кожна хеморагия, дразнене на кожата
Нарушения на мускулно-скелетната система и	Чести	Артралгия, болка в гърба, болка в крайник, миалгия, мускулно-скелетна болка

Системо-органен клас (терминология по MedDRA*)	Честота	Нежелана реакция
съединителната тъкан	Нечести	Артропатия, дискомфорт в крайниците, мускулни спазми, мускулна слабост, мускулно-скелетна болка в гърдите
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Нечести	Хематурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Менорагия, болка в зърната
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора
	Чести	Астения
	Нечести	Дискомфорт в гърдите, глад, болка, периферен оток
Изследвания	Чести	Повишена кръвна захар, повишен брой тромбоцити, понижена кръвна захар, повишени триглицериди в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, понижен брой тромбоцити, повишена аланин аминотрансфераза, повишен гастрин в кръвта
	Нечести	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишено кръвно налягане, неравномерен сърдечен ритъм, повишени чернодробни ензими

* Медицински речник за регулаторни дейности (MedDRA), версия 19.1.

Описание на избрани нежелани реакции

Тромбоемболични събития

В клиничните проучвания ADAPT-1 и ADAPT-2 при пациенти с тромбоцитопения и хронично чернодробно заболяване има един епизод на портална венозна тромбоза при пациент (n = 1/430), за който се съобщава 14 дни след края на лечението с Doptelet. Тази нежелана реакция е оценена като несериозна.

От сборните данни от четирите клинични проучвания при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения, тромбоемболични събития са наблюдавани при 7% (9/128) от пациентите. Единственото тромбоемболично събитие, което е възникнало при повече от 1 отделен пациент, е мозъчносъдов инцидент, възникнал при 1,6% (2/128).

Тромбоцитопения след прекратяване на лечението при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения

От сборните данни от 4-те клинични проучвания при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения, преходни понижения на броя на тромбоцитите до нива, по-ниски от изходното, са наблюдавани след прекратяване на лечението при 8,6% (11/128) от пациентите, лекувани с аватромбопаг.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот при предозиране с аватромбопаг. Ако възникне или се подозира предозиране, трябва да се спре приема на съответната доза Doptelet и да се следи внимателно броят на тромбоцитите, тъй като аватромбопаг увеличава броя на тромбоцитите в зависимост от дозата.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антихеморагични средства, други системни хемостатици, АТС код: B02BX08

Механизъм на действие

Аватромбопаг е перорално активен, агонист на рецепторите на тромбопоетина (ТРО), представляващ малка молекула, който стимулира пролиферацията и диференциацията на мегакариоцитите от прогениторни клетки на костния мозък, което води до увеличено образуване на тромбоцити. Аватромбопаг не се конкурира с ТРО за свързване с ТРО рецептора и има адитивен ефект с ТРО по отношение на образуването на тромбоцити.

Клинична ефикасност и безопасност

Проучвания при хронично чернодробно заболяване

Ефикасността и безопасността на аватромбопаг за лечение на възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване и брой на тромбоцитите $< 50 \times 10^9/l$, за които е планирано да бъдат подложени на процедура, са проучени в 2 многоцентрови, рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания Фаза 3 (ADAPT-1 и ADAPT-2) с идентичен дизайн. Във всяко проучване пациентите са разпределени в кохортата с нисък брой тромбоцити на изходно ниво ($< 40 \times 10^9/l$) или в кохортата с висок брой тромбоцити на изходно ниво (≥ 40 до $< 50 \times 10^9/l$) въз основа на броя на тромбоцитите на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават аватромбопаг или плацебо.

Пациентите в кохортата с нисък брой тромбоцити на изходно ниво получават 60 mg аватромбопаг или плацебо веднъж дневно в продължение на 5 дни, а пациентите в кохортата с висок брой тромбоцити на изходно ниво получават 40 mg аватромбопаг или плацебо веднъж дневно в продължение на 5 дни. Планирано е подходящите пациенти да бъдат подложени на процедура (процедури с нисък риск от кървене, напр. ендоскопия и колоноскопия (60,8%); умерен риск от кървене, напр. чернодробна биопсия и хемоемболизация за ХЦК (17,2%); или висок риск от кървене, напр. стоматологични процедури и радиочестотна аблация (22,1%)) 5-8 дни след като получат последната доза от лечението. Популациите на пациентите са сходни между кохортите с нисък и висок брой тромбоцити на изходно ниво и се състоят от 66% мъже и 35% жени; медиана на възрастта 58 години и 61% от бялата раса, 34% азиатци и 3% чернокожи. Общо 24,8% от пациентите са на възраст 65 или повече години, 4,6% са на възраст 75 или повече години, и само 1 пациент (0,2%) е на възраст 85 или повече години. MELD скората на пациентите варира от < 10 (37,5%), от 10 до 14 (46,3%) и от > 14 до < 24 (16,2%) и включва пациенти с СТР клас А (56,4%), клас В (38,1%) и клас С (5,6%).

В ADAPT-1 са рандомизирани общо 231 пациенти; 149 пациенти в групата на аватромбопаг и 82 пациенти в групата на плацебо. В кохортата с нисък брой тромбоцити на изходно ниво средният брой тромбоцити на изходно ниво в групата пациенти, лекувани с аватромбопаг, е $31,1 \times 10^9/l$, а в групата пациенти, лекувани с плацебо, е $30,7 \times 10^9/l$. В кохортата с висок брой тромбоцити на изходно ниво средният брой тромбоцити на изходно ниво при пациентите, лекувани с аватромбопаг, е $44,3 \times 10^9/l$, а при пациентите, лекувани с плацебо, е $44,9 \times 10^9/l$.

В ADAPT-2 са рандомизирани общо 204 пациенти; 128 пациенти в групата на аватромбопаг и 76 пациенти в групата на плацебо. В кохортата с нисък брой тромбоцити на изходно ниво средният брой тромбоцити на изходно ниво при пациентите в групата на лечение с аватромбопаг е $32,7 \times 10^9/l$, а при пациентите в групата на плацебо е $32,5 \times 10^9/l$. В кохортата с висок брой тромбоцити на изходно ниво средният брой тромбоцити при пациентите, лекувани с аватромбопаг, е $44,3 \times 10^9/l$, а при пациентите, лекувани с плацебо, е $44,5 \times 10^9/l$.

Респондерите се определят като пациенти, за които не се изисква тромбоцитна трансфузия или някаква спасителна процедура при кървене след рандомизация и до 7 дни след планирана процедура. Резултатите са показани в Таблица 5.

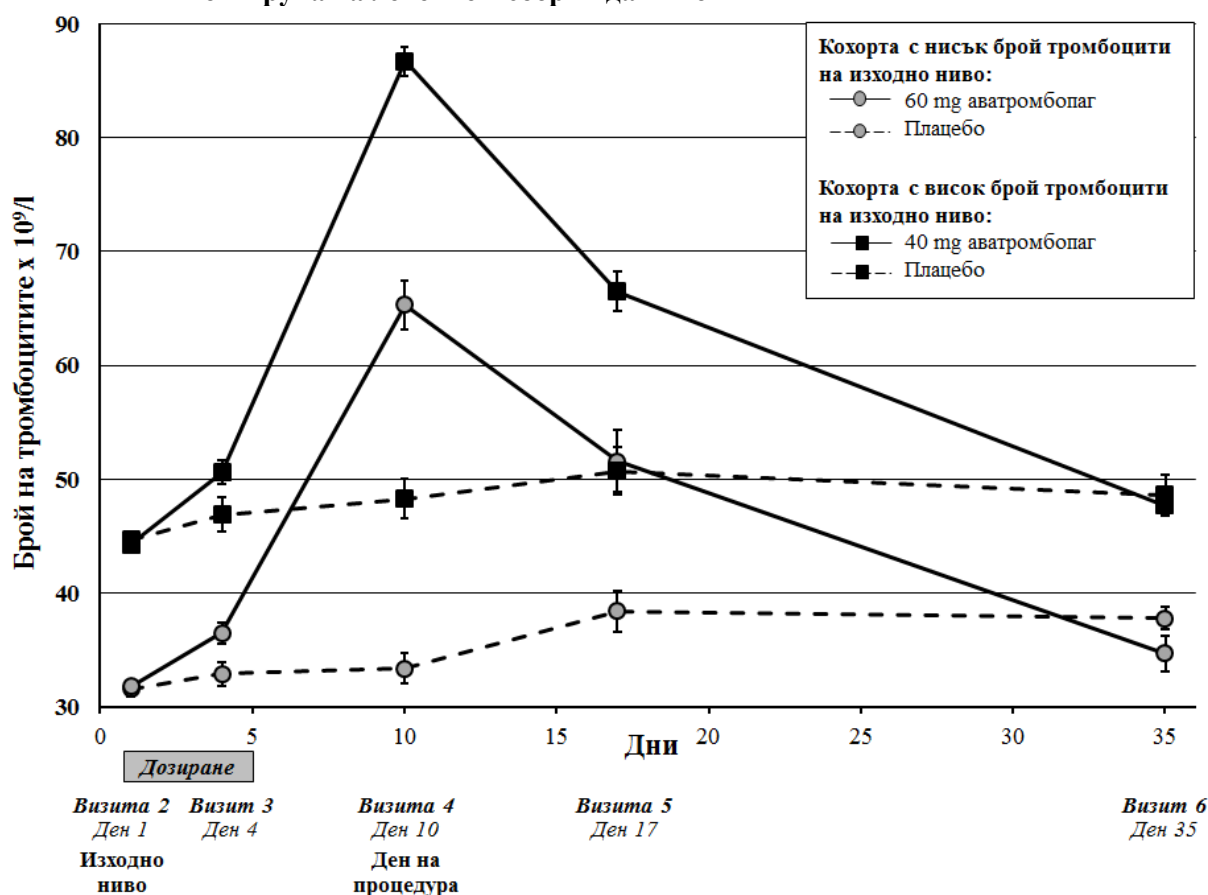
Таблица 5: Резултати за ефикасността по кохорти с брой тромбоцити на изходно ниво и по групи на лечение – ADAPT-1 и ADAPT-2

Кохорта с нисък брой тромбоцити на изходно ниво (< 40 x 10⁹/l)				
Категория	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Плацебо (n = 48)	Аватромбопа г 60 mg (n = 90)	Плацебо (n = 43)	Аватромбопа г 60 mg (n = 70)
Процент пациенти, за които не се изисква тромбоцитна трансфузия или спасителна процедура за кървене				
Респондери 95% ДИ^а	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
Р-стойност^б	< 0,0001		0,0006	
Дял пациенти, които са постигнали брой на тромбоцитите ≥ 50 × 10⁹/l в деня на процедурата.				
Респондери 95% ДИ^а	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
Р-стойност^б	< 0,0001		< 0,0001	
Промяна на броя на тромбоцитите от изходното ниво до деня на процедурата				
Средно (SD) x 10⁹/l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Медиана (SD) x 10⁹/l	0,5	28,3	0,5	28,0
Р-стойност^в	< 0,0001		< 0,0001	
Кохорта с високи изходни стойности на броя на тромбоцитите (≥ 40 до < 50 x 10⁹/l)				
Категория	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Плацебо (n = 34)	Аватромбопа г 40 mg (n = 59)	Плацебо (n = 33)	Аватромбопа г 40 mg (n = 58)
Дял пациенти, за които не се изисква тромбоцитна трансфузия или спасителна процедура за кървене				
Респондери 95% ДИ	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Р-стойност^б	< 0,0001		< 0,0001	
Дял пациенти, които са постигнали брой на тромбоцитите ≥ 50 × 10⁹/l в деня на процедурата.				
Респондери 95% ДИ^а	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Р-стойност^б	< 0,0001		< 0,0001	
Промяна на броя на тромбоцитите от изходното ниво до деня на процедурата				
Средно (SD) x 10⁹/l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Медиана (SD) x 10⁹/l	0,0	33,0	3,3	41,3
Р-стойност^в	< 0,0001		< 0,0001	
а Двустранен 95% доверителен интервал, основан на нормално приближение.				
б Тест на Cochran-Mantel-Haenszel				
в Тест с ранжирани суми на Wilcoxon				

Наблюдава се измерено увеличение на броя на тромбоцитите във времето и в двете групи, лекувани с аватромбопаг, което започва в ден 4 след дозата, като достига пик в ден 10-13 и след

това се връща почти до стойностите на изходно ниво към ден 35 (Фигура 1); средният брой на тромбоцитите остава по-голям или равен на $50 \times 10^9/l$ в ден 17 (Визита 5).

Фигура 1: Среден брой тромбоцити (+/- стандартна грешка) по дни от началото на прилагането на съответната доза по кохорта с брой тромбоцити на изходно ниво и група на лечение – сборни данни от ADAPT-1 и ADAPT-2



Ефикасността на аватромбопаг е сходна в различните подгрупи за сборната популация (ADAPT-1 и ADAPT-2) на проучването Фаза 3. Делът на пациентите, за които не се изисква тромбоцитна трансфузия или спасителна процедура за кръвене, като цяло е сходен в различните подгрупи.

Проучвания при хронична имунна тромбоцитопения

Ефикасността на Doptelet при възрастни пациенти с хронична имунна тромбоцитопения е оценена в едно многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (Проучване 302). Пациентите са получавали преди това една или повече предходни терапии за хронична имунна тромбоцитопения и имат среден брой на тромбоцитите при скрининга и на изходно ниво $< 30 \times 10^9/l$. Пациентите са стратифицирани централно по статус по отношение на спленектомия, брой на тромбоцитите на изходно ниво (≤ 15 или $> 15 \times 10^9/l$) и употреба на съпътстващо лекарство за хронична имунна тромбоцитопения, а след това са рандомизирани (2:1) да получават или аватромбопаг, или плацебо за 6 месеца. Пациентите са получавали начална доза 20 mg веднъж дневно, като дозите впоследствие са титрирани на базата на тромбоцитния отговор.

В допълнение, пациентите са могли да намалят постепенно дозата на съпътстващите лекарствени продукти за ИТП и да получават спасително лечение според местния стандарт за лечение. Повече от половината от всички пациенти във всяка група на лечение имат ≥ 3 предходни терапии за ИТП, а 29% от пациентите на плацебо и 34% от пациентите на аватромбопаг имат предходна спленектомия.

Четиридесет и девет пациенти са рандомизирани, 32 на аватромбопаг и 17 на плацебо, със сходен среден [SD] брой на тромбоцитите на изходно ниво в 2-те терапевтични групи (съответно 14,1 [8,6] x 10⁹/l и 12,7 [7,8] x 10⁹/l). Медианата на възрастта е 44 години, 63% са от женски пол и 94% са от европейската раса, 4% - азиатци и 2% - афроамериканци. Общо 8,2% от пациентите са на възраст ≥ 65 години и няма пациенти на възраст ≥ 75 години. Медианата на продължителността на експозиция е 26 седмици за пациентите, лекувани с аватромбопаг, и 6 седмици за пациентите, лекувани с плацебо. Първичният резултат за ефикасност в това проучване е кумулативният брой седмици, в които броят на тромбоцитите е ≥ 50 x 10⁹/l по време на 6-месечния период на лечение при липсата на спасително лечение. Пациентите, лекувани с аватромбопаг, имат по дълга продължителност на брой на тромбоцитите ≥ 50 x 10⁹/l при липсата на спасително лечение, отколкото пациентите, които са получавали плацебо (с медиана съответно 12,4 [0,25] спрямо 0 [0,2] седмици, p < 0,0001) (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Кумулативен брой седмици на тромбоцитен отговор – Проучване 302

Първичен резултат за ефикасност	Аватромбопаг (n = 32)	Плацебо (n = 17)
Кумулативен брой седмици с тромбоцитен отговор*		
Средна стойност (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Медиана	12,4	0,0
Мин., макс.	0, 25	0, 2
p-стойност на рангов сумарен тест на Wilcoxon	< 0,0001	

* Кумулативният брой седмици на тромбоцитен отговор се определя като общия брой седмици, в които броят на тромбоцитите е бил ≥ 50 x 10⁹/l по време на 6-месечното лечение при липса на спасително лечение.

В допълнение по-голям процент пациенти в групата за лечение с аватромбопаг имат брой на тромбоцитите ≥ 50 x 10⁹/l в Ден 8 в сравнение с групата на плацебо (съответно 21/32; 66% спрямо 0/17; 0,0%; 95% ДИ (47, 86); p < 0,0001). Въпреки че няколко участници са получавали съпътстващи лекарства за ИТП на изходно ниво, по-голям процент пациенти в групата на лечение с аватромбопаг имат понижено ниво на употребата на съпътстващи лекарства за ИТП от изходно ниво, в сравнение с групата на плацебо (съответно 5/15; 33% спрямо 0/7; 0,0%; 95% ДИ (12, 62); p = 0,1348).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Doptelet във всички подгрупи на педиатричната популация за тромбоцитопения вследствие на чернодробно заболяване (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Профилите плазмена концентрация – време след перорално приложение на аватромбопаг се характеризират с кратко забавяне (0,5 - 0,75 часа) с пикова експозиция 6 – 8 часа след дозата. При фармакокинетично проучване с многократно прилагане при здрави доброволци стационарно състояние се достига към ден 5 от прилагането. Проведени са клинични изпитвания с отворен, рандомизиран, кръстосано повторен дизайн при здрави индивиди, за да се оцени въздействието на храна с високо съдържание на мазнини и храна с ниско съдържание на мазнини върху бионаличността и фармакокинетичната вариабилност на аватромбопаг. Приложението с който и да е вид храна не оказва никакви клинично значими ефекти върху скоростта (C_{max}) или степента (AUC) на експозиция на аватромбопаг. Въпреки това е налице значително намаление (с приблизително 50%) на вариабилността на AUC и C_{max} на

аватромбопаг както между пациентите, така и при отделни пациенти, когато се прилага с храна (вж. точки 4.2 и 4.5).

Взаимодействие с храни

Едновременното приложение на аватромбопаг с храна с високо или ниско съдържание на мазнини не води до клинично значими промени в скоростта или степента на абсорбция на аватромбопаг. Въпреки това приложението на аватромбопаг с храна с високо и ниско съдържание на мазнини намалява фармакокинетичната вариабилност на аватромбопаг с приблизително 50% както между пациентите, така и при отделни пациенти. Поради това се препоръчва аватромбопаг да се прилага с храна (вж. точка 4.2).

Разпределение

In vitro проучванията показват, че аватромбопаг се свързва във висока степен с човешките плазмени протеини (> 96%). Привидният обем на разпределение на аватромбопаг при пациенти с тромбоцитопения и хронично чернодробно заболяване въз основа на популационен фармакокинетичен анализ е приблизително 180 l, а привидният обем на разпределение при пациенти с хронична имунна тромбоцитопения е приблизително 235 l, което предполага, че аватромбопаг има широко разпределение.

Биотрансформация

Оксидативният метаболизъм на аватромбопаг се медира главно от CYP2C9 и CYP3A4. Аватромбопат е субстрат за Р-гликопротеин (Р-gp) медирания транспорт, въпреки че не се очакват клинично значими разлики в увеличаването на броя на тромбоцитите, когато аватромбопаг се прилага заедно със силен Р-gp инхибитор. Въз основа на *in vitro* проучвания не се очаква други транспортни протеини (OATP1B1, OATP1B3, OAT2, OAT1 и OAT3) да играят важна роля в диспозицията на аватромбопаг.

Таблица 7: Лекарствени взаимодействия: промени във фармакокинетиката на аватромбопаг в присъствието на едновременно прилагано лекарство

Едновременно прилагано лекарство*	Средно геометрично съотношение [90% ДИ] на ФК на аватромбопаг с/без едновременно прилагано лекарство (няма ефект = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Силен CYP3A инхибитор		
Итраконазол	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Умерен CYP3A и CYP2C9 инхибитор		
Флуконазол	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Умерен CYP2C9 и силен CYP3A индуктор		
Рифампин	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
Р-gp инхибитор		
Циклоспорин	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
Р-gp и умерен CYP3A инхибитор		
Верапамил	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* в стационарно състояние с изключение на циклоспорин, който е приложен като единична доза

Ефект на аватромбопаг

Аватромбопаг не инхибира CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A, не индуцира CYP1A, CYP2B6, CYP2C и CYP3A и слабо индуцира CYP2C8 и CYP2C9 *in vitro*.

Аватромбопаг инхибира органичния транспортер на аниони (ОАТ) 1 и 3 и протеина за резистентност на рак на гърдата (BCRP), но не и полипептида-транспортер на органични аниони (ОАТР) 1В1 и 1В3, и транспортера на органични катиони (ОСТ) 2 *in vitro*.

Ефект на транспортиращите протеини

Аватромбопаг е субстрат за Р-гликопротеин (Р-gp) медирания транспорт (вж. Таблица 7). Аватромбопаг не е субстрат за ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОСТ2, ОАТ1 и ОАТ3.

Елиминиране

Преобладаващият път на екскреция на аватромбопаг е чрез фекалиите. След приложение на единична доза 20 mg¹⁴ С-аватромбопаг на здрави доброволци мъже, 88% от дозата се открива във фекалиите и 6% в урината. От 88% на свързания с лекарството материал във фекалиите 77% се идентифицират като непроменен аватромбопаг (34%) и 4-хидрокси метаболит (44%). В плазмата не се откриват метаболити на аватромбопаг

Средният плазмен полуживот на елиминиране (% CV) на аватромбопаг е приблизително 19 часа (19%). Средната стойност (% CV) на клирънса на аватромбопаг се оценява на 6,9 l/hr (29%)

Линейност

Аватромбопаг демонстрира дозопропорционална фармакокинетика след единични дози от 10 mg (0,5 пъти по-ниски от най-ниската одобрена доза) до 80 mg (1,3 пъти по-високи от най-високата препоръчителна доза).

Специални популации

Старческа възраст

Популационният фармакокинетичен анализ на плазмените концентрации на аватромбопаг от клинични проучвания при здрави индивиди и пациенти с тромбоцитопения, дължаща се на хронично чернодробно заболяване или здрави индивиди и пациенти с ИТП, който включва съответно 11% (84/787) и 4% (24/577) от проучваната популация ≥ 65 години, показва, че експозициите на аватромбопаг не се повлияват от възрастта (вж. точка 4.2).

Расови или етнически групи

Популационният фармакокинетичен анализ на плазмените концентрации на аватромбопаг от клиничните проучвания при здрави индивиди, пациенти с тромбоцитопения, дължаща се на хронично чернодробно заболяване, и пациенти с ИТП показва, че експозициите на аватромбопаг са сходни при различните изследвани раси.

Бъбречно увреждане

Проучванията при хора показват, че бъбречният път не е основен път на елиминиране за непроменения аватромбопаг или на неговия метаболит. Въз основа на познатия метаболитен профил на аватромбопаг и факта, че само 6% от дозата се екскретира в урината, вероятността за ефект на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на аватромбопаг се счита за много ниска (вж. точки 4.2 и 4.8).

Популационният фармакокинетичен анализ на аватромбопаг при здрави индивиди и пациенти с тромбоцитопения, дължаща се на хронично чернодробно заболяване, показва сходни експозиции между здрави индивиди и пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане (CrCL ≥ 30 ml/min, Cockcroft-Gault).

Фармакокинетиката и фармакодинамиката на аватромбопаг не са изследвани при пациенти с тежко бъбречно увреждане (CrCL < 30 ml/min, Cockcroft-Gault), включително пациенти, които се нуждаят от хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Популационният фармакокинетичен анализ оценява плазмените експозиции на аватромбопаг при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане въз основа на модела за оценка на чернодробните заболявания в крайни стадии (Model for End-Stage Liver Disease, MELD) и резултатите по точковата система на Child-Turcotte-Pugh. Не се наблюдават клинично значими различия в експозициите на аватромбопаг между пациенти с резултат по Child-Turcotte-Pugh (диапазон 5 - 12 т.) или MELD (диапазон 4 - 23 т.) и здрави индивиди. Плазмената експозиция на аватромбопаг е сравнима при пациенти с хронично чернодробно заболяване вследствие на вирусен хепатит (n = 242), неалкохолен стеатозен хепатит (n = 45) и алкохолно чернодробно заболяване (n = 49) в основните проучвания Фаза 3 и е сравнима също с тази при здрави индивиди (n = 391). Поради ограничената налична информация, аватромбопаг трябва да се използва само при пациенти с клас C по Child Pugh, когато очакваната полза надвишава очакваните рискове.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Аватромбопаг не стимулира образуването на тромбоцити при мишки, плъхове, маймуни и кучета поради спецификата на уникалния TPO рецептор. Поради това данните от тези проучвания върху животни не моделират изцяло потенциалните нежелани ефекти, свързани с увеличаването на броя на тромбоцитите в резултат на аватромбопаг при хора.

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба. Първичната токсичност на аватромбопаг в основни проучвания с многократно прилагане е в стомаха при високи дози с подходящи граници на безопасност в сравнение с експозицията при максималната препоръчителна доза при хора; тези ефекти са обратими дори при проучвания за хронична токсичност.

Канцерогенеза

В двегодишни проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове се появяват невроендокринни клетъчни (ентерохромафин-подобни клетки, ECL клетки) стомашни тумори в стомаха при високи дози. Счита се, че стомашните карциноиди се дължат на продължителна хипергастринемия, наблюдавана при проучвания за токсичност. Счита се, че свързаните с хипергастринемия стомашни карциноиди при гризачи имат нисък риск или значение за хората.

Аватромбопаг не е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (AMES) или кластогенен при *in vitro* тест за хромозомни аберации в човешките лимфоцити, или при *in vivo* изследване за микроядра на костен мозък на плъх.

Токсикология и/или фармакология при животни

В 4-седмични или по-дълги проучвания за токсичност при многократно прилагане се наблюдават свързани с лечението стомашни лезии при мишки, плъхове и маймуни *synomolgus*. При тези видове аватромбопаг се свързва с хистопатологични промени във фундусната лигавица на жлезистия стомах, характеризиращи се с дегенерация на жлезистия епител с намаляване на зрелите париетални клетки. Този ефект не е свързан с възпалителен отговор или с доказателства за ерозия или образуване на язва. Тежестта на стомашните лезии зависи от дозата и продължителността на приложението на аватромбопаг и показва ясна тенденция към обратимост по време на възстановителния период. Експозициите (AUC) при дози, които не показват стомашни лезии при видовете, са от 3 до 33 пъти по-високи от експозициите при максималната препоръчителна доза за хора (MRHD).

Токсичност за репродукцията и развитието

Аватромбопаг не повлиява фертилитета или ранното ембрионално развитие при мъжки плъхове при експозиции съответно 22 пъти или 114 пъти над АUC, наблюдавана при пациенти при препоръчителната доза 60 mg веднъж дневно.

Екскреция в млякото

Аватромбопаг присъства в млякото на лактиращи плъхове след перорално приложение на радиоактивно белязан аватромбопаг. Фармакокинетичните параметри на аватромбопаг в млякото са сходни с тези в плазмата при съотношение на експозицията на свързаната с аватромбопаг радиоактивност (мляко към плазма) 0,94.

Ювенилни проучвания при животни

В едно 10-седмично ювенилно токсикологично проучване при плъхове аватромбопаг е прилаган в дози в диапазона от 20 до 300 mg/kg/ден. Не е имало свързана с изпитваното лекарство смъртност или клинични признаци при дози до 300 mg/kg/ден. В стомаха са възникнали зависима от дозата дегенерация, регенеративна хиперплазия и атрофия на жлезистия епител при 100 и 300 mg/kg/ден; експозициите при 100 mg/kg/ден при мъжки плъхове са били 14 пъти по-големи от АUC при пациенти на максималната препоръчителна доза 60 mg веднъж дневно. Аватромбопаг не е причинил промени в стомаха при мъжки ювенилни плъхове при експозиции, 7 пъти по-големи от АUC, наблюдавана при пациенти на максималната препоръчителна доза 60 mg веднъж дневно. Наблюдавана е също повишена честота на фонова фокална минерализация в бъбреците при женски индивиди при 300 mg/kg/ден (експозицията при женски плъхове е била 50 пъти по-голяма от тази при хора, на базата на АUC при доза 60 mg дневно).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза (E460(i))

Кросповидон тип В (E1202)

Силициев диоксид, колоиден, безводен (E551)

Магнезиев стеарат (E470b)

Филмово покритие

Поли(винилов алкохол) (E1203)

Талк (E553b)

Макрогол 3350 (E1521)

Титанов диоксид (E171)

Железен оксид, жълт (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистер (от ламинирано с полиамид и поливинилхлорид алуминиево фолио и фолио от алуминий и полиетилен терефталат, през което таблетките се избутват), съдържащ 10 или 15 филмирани таблетки. Всяка картонена кутия съдържа един блистер с 10 или 15 филмирани таблетки или два блистера с по 15 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 20 юни 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ирландия

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

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doptelet 20 mg филмирани таблетки
аватромбопаг

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа аватромбопаг малеат, еквивалентен на 20 mg аватромбопаг.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза, за повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 филмирани таблетки
15 филмирани таблетки
30 филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Doptelet 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Doptelet 20 mg таблетки
аватромбопаг

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Doptelet 20 mg филмирани таблетки аватромбопаг (*avatrombopag*)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Doptelet и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Doptelet
3. Как да приемате Doptelet
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Doptelet
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Doptelet и за какво се използва

Doptelet съдържа активно вещество, наречено аватромбопаг. Той принадлежи към група лекарства, наречени агонисти на рецепторите на тромбопоетина.

Doptelet се използва при възрастни с хронично чернодробно заболяване за лечение на нисък брой на тромбоцитите (наречено тромбоцитопения) преди провеждане на медицинска процедура, при която съществува риск от кървене.

Doptelet се използва за лечение на възрастни с нисък брой тромбоцити поради хронична първична имунна тромбоцитопения (ИТП), когато предишно лечение за ИТП (като кортикостероиди или имуноглобулини) не е подействало достатъчно добре. Лекарството действа като помага да се увеличи броят на тромбоцитите в кръвта. Тромбоцитите са кръвни клетки, които помагат на кръвта да се съсирва и по този начин намаляват или предотвратяват кървенето.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Doptelet

Не приемайте Doptelet

- ако сте алергични към аватромбопаг или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Ако не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Doptelet.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Doptelet, ако:

- при Вас има риск от образуване на кръвни съсиреци във вените или артериите или ако членове на семейството Ви са имали кръвни съсиреци.
- имате друго заболяване на кръвта, известно като миелодиспластичен синдром (МДС); приемът на Doptelet може да влоши МДС.

Възможно е да бъдете изложени на **по-висок риск от образуване на кръвни съсиреци** с течение на възрастта или ако:

- сте се залежали дълго време
- имате рак
- приемате противозачатъчни хапчета или хормонозаместителна терапия
- наскоро сте претърпели хирургична операция или травма
- сте с високо наднормено тегло
- сте пушач
- имате напреднало хронично чернодробно заболяване.

Ако някое от изброените по-горе се отнася за Вас или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Doptelet.

Кръвни изследвания за брой на тромбоцитите

Ако спрете да приемате Doptelet, много е вероятно броят на тромбоцитите да стане нисък, както преди лечението или дори по-нисък, с риск от кървене. Това може да се случи в рамките на дни. Броят на тромбоцитите ще се проследява и Вашият лекар ще обсъди с Вас подходящите предпазни мерки.

Изследвания на костния мозък

При хора, които имат проблеми с костния мозък, лекарства като Doptelet биха могли да влошат проблемите. Признаците на промени в костния мозък може да се проявят като отклонения в резултатите от кръвните Ви изследвания. Вашият лекар може да извърши и изследване за директна проверка на костния Ви мозък по време на лечението с Doptelet.

Деца и юноши

Не давайте Doptelet на лица под 18-годишна възраст. Безопасността и ефективността на това лекарство в тази възрастова група не са известни.

Други лекарства и Doptelet

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Ако приемате други лекарства за ИТП, може да се наложи да приемате по-ниска доза или да спрете да ги приемате, докато приемате Doptelet.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Doptelet не се препоръчва по време на бременност и при жени с детороден потенциал, които не използват контрацепция.

Ако кърмите, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Doptelet. Това лекарство може да премине в кърмата. Вашият лекар ще Ви помогне да решите дали ползата от кърменето надвишава всички възможни рискове за Вашето бебе, докато кърмите.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Doptelet да повлияе върху способността Ви да шофирате, да карате велосипед или да използвате инструменти или машини.

Doptelet съдържа лактоза

Doptelet съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

3. Как да приемате Doptelet

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Ако имате хронично чернодробно заболяване и нисък брой тромбоцити, Вие трябва да се подложите на планираната процедура от 5 до 8 дни след последната доза Doptelet.

Ако имате хронична имунна тромбоцитопения, Вашият лекар ще Ви каже колко таблетки Doptelet да приемате и колко често да ги приемате.

Колко таблетки да приемате

Ако имате хронично чернодробно заболяване и имате планирана инвазивна процедура

- Doptelet се предлага под формата на таблетки 20 mg. Обичайната препоръчителна доза е 40 mg (2 таблетки) или 60 mg (3 таблетки) всеки ден в продължение на 5 последователни дни.
- Вашата доза ще зависи от броя на тромбоцитите.
- Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже колко таблетки да приемате и кога да ги приемате.

Ако имате хронична имунна тромбоцитопения

- Обичайната препоръчителна начална доза е 20 mg (1 таблетка) на ден. Ако приемате определени други лекарства, може да се нуждаете от различна начална доза.
- Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже колко таблетки да приемате и кога да ги приемате.
- Вашият лекар ще наблюдава редовно броя на тромбоцитите Ви и ще коригира дозата Ви според необходимото.

Прием на лекарството

- Погълтайте таблетките цели, като ги приемате с храна, по едно и също време всеки ден, в който приемате Doptelet.

Ако имате хронично чернодробно заболяване и нисък брой тромбоцити

- Започнете приема на Doptelet 10-13 дни преди Вашата планирана медицинска процедура.
- Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже колко таблетки да приемате и кога да ги приемате.

Ако имате хронична имунна тромбоцитопения

- Вашият лекар или фармацевт ще Ви каже колко таблетки да приемате и кога да ги приемате.

Ако сте приели повече от необходимата доза Doptelet

- Незабавно се обърнете към лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Doptelet

- Вземете пропуснатата доза веднага щом си спомните, след това приемете следващата доза в обичайното време.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Doptelet

Приемайте Doptelet толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар. Не спирайте приема на Doptelet, освен ако Вашият лекар не Ви каже.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Уведомете незабавно Вашия лекар или фармацевт, ако забележите някоя от следните нежелани реакции.

Има съобщения, че следните нежелани реакции са свързани с лечението с Doptelet при възрастни пациенти с хронично чернодробно заболяване:

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- усещане за умора

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- нисък брой червени кръвни клетки (анемия)
- кръвен съсирек в порталната вена (кървоносен съд, който пренася кръв към черния дроб от червата), което може да доведе до болка в горната част на корема или подуване
- болка в костите
- мускулни болки
- висока температура

Има съобщения, че следните нежелани реакции са свързани с лечението с Doptelet при възрастни пациенти с хронична първична имунна тромбоцитопения:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- усещане за умора
- главоболие

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- болка в гърба, мускулна болка, болка в ставите, болка в ръцете или краката
- дискомфорт или болка в костите, мускулите, връзките, сухожилията и нервите
- гадене, диария, повръщане, болка в корема, отделяне на газове
- замаяване, дискомфорт в главата, мигрена
- намален апетит
- слабост
- кървене от носа
- кожен обрив, сърбеж, акне, червени петна по кожата
- усещане за мравучкане, боцкане или изтръпване, често наричано „усещане за иглички“
- уголемяване на слезката
- недостиг на въздух
- повишено кръвно налягане
- склонност към образуване на синини или кървене (нисък брой тромбоцити)

Чести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвни изследвания

- повишени масти (холестерол, триглицериди)
- повишена или понижена кръвна захар (глюкоза)
- повишен чернодробен ензим (аланин аминотрансфераза)

- повишена лактат дехидрогеназа
- повишен гастрин
- понижен брой червени кръвни клетки (анемия)
- повишен или понижен брой тромбоцити

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- зачервяване, подуване и болка във вена, причинени от кръвен съсирек
- болка, подуване и болезненост на единия крак (обикновено в прасеца) с топла кожа в засегнатата област (признаци на кръвен съсирек в дълбока вена)
- кръвни съсиреци във вените, които отвеждат кръвта от мозъка
- стесняване на кръвоносните съдове (вазоконстрикция)
- внезапен недостиг на въздух, особено когато е съпроводен от остра болка в гърдите и/или ускорено дишане, които могат да бъдат признаци за кръвен съсирек в белите дробове
- запушване или стесняване на вената, която отвежда кръв към черния дроб
- инсулт или миниинсулт
- сърдечен инфаркт
- неравномерен сърдечен ритъм
- хемороиди
- разширяване на ректалните вени
- възпаление (подуване) и инфекция на носа, синусите, гърлото, сливиците или средното ухо (инфекция на горните дихателни пътища)
- образуване на ръбци в костния мозък
- загуба на вода или телесни течности (дехидратация)
- повишен апетит, глад
- промени в настроението
- нарушено мислене
- промени във вкуса, обонянието, слуха, зрението
- проблеми с очите, включително дразнене, дискомфорт, сърбеж, подуване, сълзене, чувствителност към светлина, замъглено зрение, нарушено зрение, загуба на зрение
- болка в ухото
- повишена чувствителност към звуците от ежедневието
- изкашляне на кръв
- запушване на носа
- болка, дискомфорт или подуване на корема
- запек
- оригване
- рефлукс на киселини
- усещане за парене или болка в устата
- изтръпване на устата, подуване на езика, проблеми с езика
- изтръпване
- косопад
- циреи
- сухота на кожата
- тъмнолилави петна по кожата (изтичане на кръв от кръвоносните съдове, образуване на синини)
- прекомерно изпотяване
- промени в цвета на кожата
- сърбящ обрив
- дразнене на кожата
- промени в става
- мускулни крампи, мускулна слабост
- кръв в урината
- тежка менструация

- болка в зърната
- болка в гърдите
- болка
- подуване на краката или ръцете

Нечести нежелани реакции, които може да се проявят в кръвни изследвания

- бактерии в кръвта
- повишени бели кръвни клетки
- понижено желязо в кръвта
- повишен чернодробен ензим (аспартат аминотрансфераза), отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Doptelet

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и всеки блистер след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Doptelet

- Активното вещество е аватромбопаг. Всяка филмирана таблетка съдържа аватромбопаг малеат, еквивалентен на 20 mg аватромбопаг.
- Други съставки:
Ядро на таблетката: лактоза монохидрат (вижте точка 2 „Doptelet съдържа лактоза“); микрокристална целулоза [E460(i)]; кросповидон тип В [E1202]; силициев диоксид, колоиден, безводен [E551]; магнезиев стеарат [E470b].
Филмово покритие: поли(винилов алкохол) [E1203]; талк [E553b]; макрогол 3350 [E1521]; титанов диоксид [E171]; железен оксид – жълт [E172].

Как изглежда Doptelet и какво съдържа опаковката

Doptelet 20 mg филмирани таблетки са бледожълти, кръгли, заоблени от горната и долната страна, маркирани с означение „AVA“ от едната страна и „20“ от другата страна.

Таблетките се доставят в картонени кутии, съдържащи един или два алуминиеви блистера. Всеки блистер съдържа 10 или 15 таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ирландия

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

Дата на последно преразглеждане на листовката ММ/ГГГГ.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.