

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doptelet 20 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää avatrombopagimaleaattia vastaten 20 mg avatrombopagia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 120,8 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen

Vaaleankeltainen, pyöreä, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 7,6 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”AVA” ja toisella puolella kaiverrus ”20”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Doptelet on tarkoitettu vaikean trombosytopenian hoitoon aikuispotilaille, joilla on krooninen maksasairaus ja joille suunnitellaan kajoavaa toimenpidettä.

Doptelet on tarkoitettu primaarin kroonisen immuunitrombosytopenian (ITP) hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat resistenttejä muille hoidoille (esim. kortikosteroidit, immunoglobuliinit).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Hoito pitää aloittaa ja toteuttaa hematologisten sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa. Doptelet otetaan aina samaan aikaan vuorokaudesta (esim. aamulla tai illalla) ruoan kanssa, myös silloin kun annos otetaan harvemmin kuin kerran vuorokaudessa.

Krooninen maksasairaus

Määritä trombosyyttimäärä ennen Doptelet-hoidon antoa ja toimenpidepäivänä trombosyyttimäärän riittävän nousun varmistamiseksi ja sen varmistamiseksi, että trombosyyttimäärä ei nouse odottamattoman paljon kohdissa 4.4 ja 4.5 kuvattujen potilasryhmien kohdalla.

Avatrombopagin suositeltu vuorokausiannos perustuu potilaan trombosyyttimäärään (ks. taulukko 1). Lääkkeen anto aloitetaan 10–13 päivää ennen suunniteltua toimenpidettä. Toimenpide tehdään 5-8 päivää viimeisen avatrombopagiannoksen jälkeen.

Taulukko 1: Suositeltava avatrombopagin vuorokausiannos

Trombosyytit ($\times 10^9/l$)	Annos kerran vuorokaudessa	Hoidon kesto
< 40	60 mg (3 kpl 20 mg tabletteja)	5 vrk
$\geq 40, < 50$	40 mg (2 kpl 20 mg tabletteja)	5 vrk

Hoidon kesto

Koska tietoa on niukasti saatavilla, avatrombopagia ei saa käyttää pidempään kuin 5 vuorokauden ajan.

Unohtuneet annokset

Jos annos unohtuu, potilaan on otettava se heti kun hän muistaa asian. Kahta annosta ei saa ottaa yhtä aikaa unohtuneen annoksen korvaamiseksi. Seuraava annos otetaan tavanomaiseen aikaan seuraavana päivänä.

Krooninen immuunitrombosytopenia

Käytä pienintä Doptelet-annosta, jolla voidaan saavuttaa ja ylläpitää verenvuotoriskin vähentämiseen tarvittava trombosyyttimäärä $\geq 50 \times 10^9/l$. Älä käytä avatrombopagia trombosyyttimäärien normalisoimiseen. Kliinisissä tutkimuksissa trombosyyttimäärät lisääntyivät yleensä 1 viikon kuluessa avatrombopagihoidon aloittamisen jälkeen ja vähenivät 1-2 viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Annos hoito-ohjelman alussa

Suosittelu Doptelet- aloitusannos on 20 mg (1 tabletti) kerran vuorokaudessa ruoan kanssa.

Trombosyyttimäärän tarkkailu ja annoksen muuttaminen

Määritä trombosyyttimäärät hoidon aloittamisen jälkeen vähintään kerran viikossa kunnes on saavutettu vakaa trombosyyttimäärä $\geq 50 \times 10^9/l - \leq 150 \times 10^9/l$. Ensimmäisten hoitoviikkojen aikana potilaille, jotka saavat avatrombopagia vain yhden tai kaksi kertaa viikossa, on tehtävä trombosyyttimäärän määrittäminen kahdesti viikossa. Myös hoidon aikana tehtävien annosmuutosten jälkeen on tehtävä trombosyyttimäärän määrittäminen kahdesti viikossa.

Koska hoidon ensimmäisten viikkojen aikana on potentiaalinen riski, että trombosyyttimäärät nousevat yli $400 \times 10^9/l$, potilaita on tarkkailtava huolellisesti trombosytoosin mahdollisten merkkien ja oireiden varalta. Vakaan trombosyyttimäärän saavuttamisen jälkeen tutki trombosyyttimäärät vähintään kuukausittain. Avatrombopagin käytön lopettamisen jälkeen trombosyyttimäärät on tutkittava kerran viikossa vähintään seuraavien 4 viikon ajan.

Annosmuutokset (ks. taulukko 2 ja taulukko 3) perustuvat trombosyyttivasteeseen. Älä ylitä 40 mg:n (2 tablettia) päivittäistä annosta.

Taulukko 2: Avatrombopagin annoksen muuttaminen potilaille, jolla on primaari immuunitrombosytopenia

Trombosyytit (x 10 ⁹ /l)	Annoksen muuttaminen tai muu toimenpide
< 50 sen jälkeen, kun avatrombopagihoido on kestänyt vähintään 2 viikkoa	<ul style="list-style-type: none"> Suurena annosta <i>yhden annostason</i> verran taulukon 3 mukaisesti. Odota 2 viikkoa ja arvioi sitten tämän hoito-ohjelman vaikutus ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten tarve.
> 150 - ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> Pienennä annosta <i>yhden annostason</i> verran taulukon 3 mukaisesti. Odota 2 viikkoa ja arvioi sitten tämän hoito-ohjelman vaikutus ja mahdollisten myöhempien annosmuutosten tarve.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta avatrombopagihoido. Lisää trombosyyttimäärän määrityskertoja kahteen kertaan viikossa. Kun trombosyyttimäärä on alle 100 x 10⁹/l, pienennä annosta <i>yhden annostason</i> verran taulukon 3 mukaisesti ja aloita hoito uudelleen.
< 50 sen jälkeen, kun avatrombopagia on annettu 4 viikon ajan 40 mg kerran vuorokaudessa	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta avatrombopagihoido.
> 250 sen jälkeen, kun avatrombopagia on annettu 2 viikon ajan 20 mg kerran vuorokaudessa	<ul style="list-style-type: none"> Lopeta avatrombopagihoido.

Taulukko 3: Avatrombopagin annostasot titrausta varten potilaille, jolla on primaari immuunitrombosytopenia

Annos [‡]	Annostaso
40 mg kerran vuorokaudessa	6
40 mg kolmesti viikossa <i>JA</i> 20 mg viikon muina neljänä päivänä	5
20 mg kerran vuorokaudessa*	4
20 mg kolmesti viikossa	3
20 mg kahdesti viikossa <i>TAI</i> 40 mg kerran viikossa	2
20 mg kerran viikossa	1

*Aloitushoido kaikille potilaille *paitsi* niille, jotka käyttävät *keskivahvoja tai vahvoja* CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan *kaksoisindusoreja* tai *keskivahvoja tai vahvoja* CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan *kaksoisestäjiä* tai pelkän CYP2C9:n toiminnan keskivahvoja tai vahvoja indusoreja tai estäjiä.

[‡] Potilaiden, jotka ottavat avatrombopagia harvemmin kuin kerran vuorokaudessa, on otettava lääkkeensä johdonmukaisella tavalla viikosta toiseen.

Annostaso 3: Kolmena ei-peräkkäisenä päivänä viikossa, esim. maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina

Annostaso 2: Kahtena ei-peräkkäisenä päivänä viikossa, esim. maanantaina ja perjantaina

Annostaso 1: Aina samana viikonpäivänä, esim. maanantaina

Jos annos on unohtunut välistä, potilaan pitää ottaa unohtunut avatrombopagiannos heti muistaessaan sen. Potilaan ei pidä ottaa kahta annosta kerralla korvatakseen unohtuneen annoksen. Seuraava annos on otettava senhetkisen hoito-ohjelman mukaisesti.

Avatrombopagia voidaan antaa muiden ITP-lääkevalmisteiden lisäksi. Annettaessa avatrombopagia yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa primaarin ITP:n hoitoon trombosyyttimääriä on tarkkailtava, jotta vältetään suositellun vaihteluvälin ulkopuolella olevat trombosyyttimäärät ja voidaan päättää, pitääkö jommankumman lääkkeen annosta pienentää.

Hoidon lopettaminen

Lopeta avatrombopagihoido, jos trombosyyttimäärä ei nouse arvoon $\geq 50 \times 10^9/l$, kun hoitoa on annettu 4 viikon ajan maksimiannoksella 40 mg kerran vuorokaudessa. Lopeta Doptelet-hoido, jos trombosyyttimäärä on suurempi kuin $250 \times 10^9/l$, kun hoitoa on annettu 2 viikon ajan annoksella 20 mg kerran viikossa.

Samanaikaisesti annettavien keskivahvojen tai vahvojen CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan kaksoisindusorien tai -estäjien tai pelkän CYP2C9-toiminnan keskivahvojen tai vahvojen indusorien ja estäjien suositeltu annos potilaille, joilla on krooninen immuunitrombosytopenia.

Suosittelut avatrombopagi-aloitusannokset kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastaville potilaille, jotka saavat samanaikaisesti muita lääkkeitä, on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4: Suositeltu avatrombopagi-aloitusannos kroonista primaaria immuunitrombosytopeniaa sairastaville potilaille riippuen samanaikaisista lääkityksistä

Samanaikaiset lääkitykset	Suositelu aloitusannos
CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan keskivahvat tai vahvat kaksoisestäjät tai pelkän CYP2C9-toiminnan keskivahvat tai vahvat estäjät (esim. flukonatsoli)	20 mg (1 tabletti) kolmesti viikossa
CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan keskivahvat tai vahvat kaksoisindusorit tai pelkän CYP2C9-toiminnan keskivahvat tai vahvat indusorit (esim. rifampisiini, entsalutamidi)	40 mg (2 tablettia) kerran vuorokaudessa

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa 65 vuotta täyttäneiden potilaiden kohdalla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Avatrombopagi ei eliminoidu munuaisteitse, joten annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla. Avatrombopagia ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta.

Avatrombopagin turvallisuutta ja tehoa vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla (Child–Pugh-luokka C, MELD-pisteet > 24) ei ole varmistettu, koska tietoja on niukasti saatavilla (ks. kohta 4.4). Annostusta ei oletettavasti tarvitse muuttaa näillä potilailla. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville voidaan aloittaa avatrombopagihoido vain, jos sen odotetut hyödyt ylittävät odotetut riskit (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Samanaikaiset sairaudet tai tilat

Koska tietoa on saatavilla vain niukasti tai ei lainkaan, avatrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei ole varmistettu aikuispotilailla, joilla on krooninen ITP ja ihmisen immuunikatovirus [HIV], hepatiitti C -virus [HCV] tai potilailla, joilla tiedetään olevan jokin seuraavista: systeeminen lupus erythematosus, akuutti hepatiitti, aktiivinen krooninen hepatiitti, kirroosi, lymfoproliferatiivinen sairaus, myeloproliferatiiviset sairaudet, leukemia, myelodysplasia (MDS), samanaikainen maligni sairaus tai merkittävä sydän- ja verisuonisairaus (esim. graduksen III/IV kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta, eteisvärinä, aiemmin suoritettu sepelvaltimon ohitusleikkaus tai stentti).

Pediatriset potilaat

Avatrombopagin turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

CYP2C9:n toiminnan menetystä aiheuttavat polymorfismit

Avatrombopagin altistus saattaa suurentua potilailla, joilla on CYP2C9*2- ja CYP2C9*3-alleelien toiminnan menetystä aiheuttavia polymorfismeja. Terveillä tutkittavilla (n = 2), jotka olivat homotsygoottisia näiden mutaatioiden suhteen (hitaasti metaboloivia), oli noin 2-kertaisesti suurempi altistus verrattuna tutkittaviin, joilla oli villityypin CYP2C9.

Antotapa

Doptelet on tarkoitettu otettavaksi suun kautta, ja tabletit on otettava ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys avatrombopagille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tromboottiset/tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisten tapahtumien riskin tiedetään olevan suurentunut potilailla, joilla on krooninen maksasairaus. Porttilaskimotromboosia on ilmoitettu tavanomaista yleisemmin kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla, joiden trombosyyttimäärä oli $> 200 \times 10^9/l$ ja jotka saivat trombopoietiinireseptorin agonistia (ks. kohta 4.8). Kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tromboembolisia tapahtumia (valtimoissa tai laskimoissa) ilmeni 7 prosentilla (9/128) avatrombopagia saaneista potilaista (ks. kohta 4.8).

Doptelet-valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on anamneesissa tromboembolisia tapahtumia. Mahdollisesti suurentunut tromboosiriski on otettava huomioon, kun Doptelet-valmistetta annetaan potilaille, joilla tiedetään olevan tromboembolian riskitekijöitä kuten muun muassa protromboottiset geneettiset tilat (hyyytmistekijä V Leiden, protrombiini 20210A, antitrombiinin puutos tai proteiini C:n tai proteiini S:n puutos), korkea ikä, pitkät immobilisaatiojaksot, maligniteetit, ehkäisyvalmisteet ja hormonikorvaushoito, leikkaus/trauma, liikalihavuus ja tupakointi. Doptelet-valmistetta ei saa antaa kroonista maksasairautta tai kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavalle potilaalle trombosyyttiarvojen normalisoimiseksi.

QTc-ajan pidentäminen samanaikaisten lääkitysten avulla

Doptelet ei pidentänyt QT-aikaa kliinisesti merkittävässä määrin altistuksilla, jotka vastasivat 40 mg:n ja 60 mg:n annoksella saavutettuja altistuksia. Kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla tehdyistä yhdistetyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen analyysin perusteella ei ole odotettavissa, että suurimmalla suositellulla terapeutisella annoksella saavutettaisiin > 20 ms:n keskimääräisiä QTc-ajan pidentymisvaikutuksia. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa Doptelet-valmistetta yhdessä keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4/5- ja CYP2C9-toiminnan kaksoisestäjien tai keskivahvojen tai vahvojen CYP2C9-toiminnan estäjien kanssa, sillä nämä lääkkeet voivat lisätä avatrombopagin altistuksia. Varovaisuutta on noudatettava myös potilailla, joilla on CYP2C9:n toiminnan menetystä aiheuttavia polymorfismeja, sillä nämä voivat suurentaa avatrombopagin altistusta.

Trombosytopenian uusiutuminen ja verenvuoto hoidon lopettamisen jälkeen kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla potilailla

ITP-potilailla trombosytopenia ilmaantuu todennäköisesti uudelleen avatrombopagihoidon lopettamisen jälkeen. Avatrombopagihoidon lopettamisen jälkeen trombosyyttimäärät palautuvat lähtötilanteen arvoihin suurimmalla osalla potilaita 2 viikon kuluessa, mikä lisää verenvuotoriskiä ja voi joissakin tapauksissa johtaa verenvuotoon. Verenvuotoriski on suurentunut, jos avatrombopagihoidon keskeytetään antikoagulanttihoidon tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen aikana. Avatrombopagihoidon lopettamisen yhteydessä potilaiden tilaa seurataan tarkoin

trombosyyttiaron laskun havaitsemiseksi ja asianmukaista hoitoa annetaan verenvuotojen välttämiseksi. Jos avatrombopagihoidon lopetetaan, ITP:n hoito tulisi aloittaa uudelleen voimassa olevien hoitosuositusten mukaisesti. Muuhun lääketieteelliseen hoitoon voi kuulua antikoagulanttihoito ja/tai trombosyyttien toimintaa estävän lääkityksen lopettaminen, antikoagulaation kumoaminen tai trombosyyttituki.

Lisääntynyt luuytimen retikuliini

Luuytimen retikuliinin lisääntymisen arvellaan johtuvan trombopoietiini(TPO)-reseptorin stimulaatiosta, joka johtaa megakaryosyyttien lisääntymiseen luuytimessä, ja tämä voi puolestaan johtaa sytokiinien vapautumiseen. Morfologiset muutokset perifeerisen veren soluissa voivat olla merkkejä retikuliinin lisääntymisestä, joka voidaan todeta luuydinbiopsian avulla. Solujen morfologiset poikkeavuudet tulisi tutkia perifeerisen veren sivelyvalmisteesta ja tehdä täydelliset verenkuva-analyysit ennen avatrombopagihoidon aloitusta ja hoidon aikana.

Jos hoitoteho häviää ja perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, avatrombopagihoidon lopetus on keskeytettävä, lääkärin on tutkittava potilas ja harkittava luuydinbiopsiaa, josta tehdään asianmukainen retikuliinivärijäys. Jos aikaisempi luuydinbiopsianäyte on käytettävissä, tehdään vertailu siihen. Jos hoitoteho säilyy mutta perifeerisen veren sivelyvalmisteesta havaitaan poikkeavuuksia, on lääkärin käytettävä asianmukaista kliinistä harkintaa ja harkittava myös luuydinbiopsian ottamista. Myös avatrombopagihoidon ja vaihtoehtoisten ITP:n hoitomuotojen riski-hyötysuhde on arvioitava uudelleen.

Olemassa olevan myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) eteneminen

Doptelet-valmisteen tehoa ei turvallisuutta MDS:stä johtuvan trombosytopenian hoidossa ei ole vahvistettu. Doptelet-valmistetta ei saa käyttää MDS:stä johtuvan trombosytopenian hoitoon muutoin kuin kliinisissä tutkimuksissa.

Teoriassa voidaan ajatella, että trombopoietiini(TPO)-reseptorin(TPO-R)-agonistit saattavat edistää jo olemassa olevien pahanlaatuisten hematopoieettisten sairauksien, kuten myelodysplastisten oireyhtymien (MDS), etenemistä. TPO-R-agonistit ovat kasvutekijöitä, jotka aktivoivat trombopoieettisen progenitorisolun kasvua ja erilaistumista ja trombosyyttien muodostumista. TPO-R ilmenee pääasiassa myeloidinlinjan solujen pinnassa. TPO-R-agonistit saattavat edistää jo olemassa olevien pahanlaatuisten hematopoieettisten sairauksien, kuten myelodysplastisten oireyhtymien (MDS), etenemistä.

Aikuisten ja iäkkäiden potilaiden ITP-diagnoosi on vahvistettava sulkemalla pois muut kliiniset tilat, joihin liittyy trombosytopeniaa, varsinkin myelodysplastisen oireyhtymän (MDS) diagnoosi on suljettava pois. Luuydinaspiraation ja -biopsian tekemistä on harkittava sairauden ja hoidon aikana, varsinkin jos potilas on yli 60-vuotias tai hänellä on systeemisiä oireita tai poikkeavia löydöksiä, kuten perifeeristen blastisolujen lisääntymistä.

Vaikea maksan vajaatoiminta

Avatrombopagin käytöstä on niukasti tietoa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C, MELD-pisteet > 24). Avatrombopagialla saa käyttää näiden potilaiden hoitoon vain, jos hoidon odotetut hyödyt ylittävät sen odotetut riskit (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, on järjestettävä kliinisen käytännön mukaisia tukitoimia ja heidän vointiaan on seurattava tiiviisti pahenevan tai alkavan maksaenkefalopatian, askiteksen tai tromboosi- tai verenvuototaipumuksen ensimerkkien varalta seuraamalla maksan toimintakokeiden ja hyytymiskokeiden tuloksia ja kuvantamalla tarvittaessa porttilaskimoverenkierto.

Avatrombopagialla ennen kajoavaa toimenpidettä käyttävät potilaat, joilla on Child–Pugh-luokan C maksasairaus, on arvioitava toimenpidepäivänä siltä varalta, että trombosyttimäärä on suurentunut odottamattoman paljon.

Käyttö kroonista maksasairautta sairastavilla potilailla, joille tehdään kajoava toimenpide

Doptelet-hoidon tavoitteena on trombosyyttimäärän suurentaminen. Sen hyöty-riskiprofiili on todennäköisesti samankaltainen sellaisten toimenpiteiden kohdalla, joita ei arvioitu spesifisesti kliinisissä tutkimuksissa. Avatrombopagin tehoa ja turvallisuutta ei kuitenkaan ole varmistettu suurien leikkausten kuten laparotomian, torakotomian, avosydänleikkausten, kraniotomian eikä elinten poistoleikkausten yhteydessä.

Uusintahoido kroonista maksasairautta sairastaville potilaille, joille tehdään kajoava toimenpide

Avatrombopagin käytöstä potilailla, jotka ovat aiemmin altistuneet avatrombopagille, on niukasti tietoa.

Interferonivalmisteiden samanaikainen käyttö

Interferonivalmisteiden tiedetään pienentäneen trombosyyttimäärää. Asia on otettava huomioon, jos avatrombopagia annetaan samanaikaisesti interferonivalmisteiden kanssa.

Laktoosi

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukooosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-gp:n estäjät

Avatrombopagin käyttö samanaikaisesti P-gp:n estäjien kanssa johti altistuksen muutoksiin, joilla ei ollut kliinistä merkitystä. Annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

CYP3A4/5- ja CYP2C9-toiminnan estäjät

Avatrombopagin käyttö samanaikaisesti keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4/5- ja CYP2C9-toiminnan kaksoisestäjien (esim. flukonatsoli) kanssa suurentaa avatrombopagialtistusta. Avatrombopagin käytön samanaikaisesti keskivahvojen tai vahvojen CYP2C9-estäjien kanssa odotetaan suurentavan avatrombopagialtistusta.

Krooninen maksasairaus

Avatrombopagialtistuksen suureneminen ei oletettavasti vaikuta kliinisesti merkittävästi trombosyyttimäärään, sillä hoito kestää 5 vuorokautta. Annoksen muuttamista ei suositella. Nämä potilaat on kuitenkin arvioitava toimenpidepäivänä siltä varalta, että trombosyyttimäärä suurenee odottamattoman paljon (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Krooninen immuunitrombosytopenia

Pienennä avatrombopagin aloitusannosta, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti keskivahvan tai vahvan CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan kaksoisestäjän kanssa (ks. taulukko 4 ja kohta 4.2). Aloitusannoksen pienentämistä on harkittava myös niille potilaille, jotka saavat keskivahvaa tai vahvaa CYP2C9-toiminnan estäjää.

Potilailla, joille aloitetaan hoito keskivahvoilla tai vahvoilla CYP2C9- tai CYP3A4/5-toiminnan kaksoisestäjillä tai keskivahvoilla tai vahvoilla CYP2C9-toiminnan estäjillä samanaikaisesti kun he saavat avatrombopagia, on tarkkailtava trombosyyttimääriä ja muutettava avatrombopagiannosta tarpeen mukaan (ks. taulukko 2, taulukko 3 ja kohta 4.2).

CYP3A4/5- ja CYP2C9-toiminnan indusorit

Keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4/5- ja CYP2C9-toiminnan kaksoisindusorien (esim. rifampisiini, entsalutamidi) samanaikainen käyttö pienentää avatrombopagialtistusta ja voi heikentää hoidon vaikutusta trombosyyttimäärään. Avatrombopagin käytön samanaikaisesti keskivahvojen tai vahvojen CYP2C9-toiminnan indusorien kanssa odotetaan pienentävän avatrombopagin altistusta.

Krooninen maksasairaus

Avatrombopagialtistuksen pieneneminen ei oletettavasti vaikuta kliinisesti merkittävästi trombosyyttimäärään, sillä hoito kestää 5 vuorokautta. Annoksen muuttamista ei suositella (ks. kohta 5.2).

Krooninen immuunitrombosytopenia

Suurena Doptelet-valmisteen suositeltua aloitusannosta, kun valmistetta käytetään samanaikaisesti keskivahvan tai vahvan CYP2C9- ja CYP3A4/5-toiminnan kaksoisindusorin kanssa (ks. taulukko 4 ja kohta 4.2). Aloitusannoksen suurentamista on harkittava myös potilaille, jotka saavat keskivahvaa tai vahvaa CYP2C9-toiminnan indusoria.

Potilailla, joille aloitetaan hoito keskivahvoilla tai vahvoilla CYP2C9- tai CYP3A4/5-toiminnan kaksoisindusoreilla tai keskivahvoilla tai vahvoilla CYP2C9-toiminnan indusoreilla samanaikaisesti kun he saavat avatrombopagia, on seurattava trombosyyttimääriä ja muutettava annosta tarpeen mukaan (ks. taulukko 2, taulukko 3 ja kohta 4.2).

ITP:n hoidossa käytettävät lääkkeet

Kliinisissä tutkimuksissa avatrombopagia on annettu yhdessä seuraavien ITP:n hoidossa käytettävien lääkkeiden kanssa: kortikosteroidit, danatsoli, dapsoni ja laskimoon annettava immunoglobuliinihoito (IVig). Trombosyyttimääriä on tarkkailtava, kun avatrombopagia annetaan yhdessä muiden ITP-lääkkeiden kanssa, jotta vältettäisiin suositellun vaihteluvälin ulkopuoliset trombosyyttimäärät.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja avatrombopagin käytöstä raskaana oleville naisille. Ei ole tehty riittäviä eläinkokeita lisääntymistoksisuuden selvittämiseksi (ks. kappale 5.3). Doptelet-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Avatrombopagin erittymisestä ihmisen rintamaitoon, sen vaikutuksista imetettävään lapseen ja sen vaikutuksista maidoneritykseen ei ole tietoa. Ei tiedetä, erittyykö/erittyvätkö avatrombopagi/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Avatrombopagia esiintyi imettävien rottien maidossa, ks. kohta 5.3. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Doptelet-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Avatrombopagin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole selvitetty eikä riskejä voida sulkea pois. Eläintutkimuksissa avatrombopagi ei vaikuttanut urosten eikä naaraiden hedelmällisyyteen eikä alkionkehityksen varhaisvaiheisiin rotalla (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Doptelet-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Krooninen maksasairaus

Avatrombopagin turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa (ADAPT-1 ja ADAPT-2), joissa 430 potilasta, joilla oli krooninen maksasairaus ja trombosytopenia, sai joko avatrombopagia (n = 274) tai lumelääkettä (n = 156) ja joille tehtiin yksi lääkkeen annon jälkeinen turvallisuusarviointi

Krooninen immuunitrombosytopenia

Avatrombopagin turvallisuutta arvioitiin kolmessa kontrolloidussa tutkimuksessa ja yhdessä kontrolloimattomassa tutkimuksessa, joihin otetuilla 161 potilaalla oli krooninen immuunitrombosytopenia. Näistä neljästä tutkimuksesta saaduissa yhdistetyissä turvallisuustiedoissa oli mukana 128 potilasta, jotka altistuivat avatrombopagille keskimäärin 29 viikon pituisen ajan.

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset luetellaan alla haittavaikutustermeittain ja elinjärjestelmäluokittain sekä esiintymistiheyksien mukaisesti. Esiintymistiheyksien määritelmät ovat seuraavat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$).

Kroonisen maksasairauden tutkimuspopulaatio

Elinjärjestelmäluokka (MedDRA-termit*)	Yleinen	Melko harvinainen
Veri ja imukudos		Anemia
Verisuonisto		Porttilaskimotromboosi
Luusto, lihakset ja sidekudos		Luustokipu Lihaskipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus	Kuume

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), versio 19.1.

Kroonisen primaarin immuunitrombosytopenian tutkimuspopulaatio

Elinjärjestelmäluokka MedDRA-termit*	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Furunkkeli, septinen laskimontukkotulehdus, ylähengitysteiden infektio
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Melko harvinainen	Myelofibroosi
Veri ja imukudos	Yleinen	Trombosytopenia, anemia, splenomegalia
	Melko harvinainen	Leukosytoosi
Aineenvaihdunta ja ravitus	Yleinen	Hyperlipidemia, ruokahalun heikkeneminen
	Melko harvinainen	Dehydraatio, hypertriglyseridemia, ruokahalun lisääntyminen, raudanpuute
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Mielialan vaihtelut

Elinjärjestelmäluokka MedDRA-termit*	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Huimaus, epämukava tunne päässä, migreeni, parestesia
	Melko harvinainen	Aivoverisuonitapahtuma, kognitiivinen häiriö, dysgeusia, hypoestesia, tuntohäiriö, ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)
Silmät	Melko harvinainen	Poikkeava tunne silmässä, silmä-ärsytys, silmän kutina, silmän turvotus, lisääntynyt kyynelnesteen erityminen, epämukava tunne silmässä, valonarkuus, verkkokalvoaltimon tukkeuma, hämärtyneet näkö, näön heikkeneminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Korvakipu, hyperakuusi
Sydän	Melko harvinainen	Sydäninfarkti
Verisuonisto	Yleinen	Hypertensio
	Melko harvinainen	Syvä laskimotromboosi, kaulalaskimon tromboosi, verisuonten supistuminen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Nenäverenvuoto, hengenahdistus
	Melko harvinainen	Veriyskä, nenän tukkoisuus, keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ylävatsakipu, ilmavaivat
	Melko harvinainen	Epämukava tunne vatsassa, vatsan pingotus, alavatsakipu, peräsuolen tai -aukon suonikohjut, ummetus, röyhtäily, gastroesofagiaalinen refluksitauti, glossodynia, peräpukamat, suun parestesia, kielen turpoaminen, kielivaivat
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Porttilaskimotromboosi
Iho ja ihonalainen kudos	Yleinen	Ihottuma, akne, petekia, kutina
	Melko harvinainen	Hiustenlähtö, ihon kuivuminen, mustelma, liihakiloilu, pigmenttihäiriö, kutiseva ihottuma, ihoverenvuoto, ihon ärsytys
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleinen	Nivelkipu, selkäkipu, raajakipu, lihaskipu, muskuloskeletaalin kipu
	Melko harvinainen	Nivelsairaus, epämukava tunne raajoissa, lihaskouristukset, lihasheikkous, muskuloskeletaalin rintakipu
Munuaiset ja virtsatiet	Melko harvinainen	Hematuria
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Runsas kuukautisvuoto, nännikipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Uupumus
	Yleinen	Astenia
	Melko harvinainen	Epämukava tunne rintakehässä, nälkä, kipu, perifeerinen turvotus

Elinjärjestelmäluokka MedDRA-termit*	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Tutkimukset	Yleinen	Kohonnut verensokeriarvo, kohonnut trombosyyttimäärä, alentunut verensokeriarvo, kohonnut veren triglyseridiarvot, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasiarvo, alentunut trombosyyttimäärä, kohonnut alaniiniaminotransferaasiarvo, kohonnut veren gastriiniarvo
	Melko harvinainen	Kohonnut asparaattiaminotransferaasiarvo, kohonnut verenpaine, epäsäännöllinen sydämen syke, kohonnut maksaentsyymiarvo

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), versio 19.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Tromboemboliset tapahtumat

Trombosytopeniaa ja kroonista maksasairautta sairastaneilla potilailla tehdyissä kliinisissä ADAPT-1- ja ADAPT-2-tutkimuksissa todettiin 1 hoidon aikana ilmennyt porttilaskimotromboositapahtuma yhdellä potilaalla (n = 1/430). Tapahtuma ilmoitettiin 14 päivän kuluttua Doptelet-hoidon päättymisestä. Tämä haittavaikutus katsottiin ei-vakavaksi.

Kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyissä neljässä kliinisessä tutkimuksessa tromboembolisia tapahtumia havaittiin 7 prosentilla (9/128) potilaista. Ainoa useammalla kuin yhdellä potilaalla esiintynyt tromboembolinen tapahtuma oli aivoverisuonitapahtuma, joka esiintyi 1,6 prosentilla (2/128).

Trombosytopenia hoidon lopettamisen jälkeen kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla potilailla

Kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla potilailla tehdyissä neljässä yhdistetyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin trombosyyttimäärien ohimeneviä laskuja lähtötilannetta alempiin arvoihin hoidon lopettamisen jälkeen 8,6 prosentilla (11/128) avatrombopagilla hoidetuista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Avatrombopagin yliannokselle ei ole spesifistä vastalääkettä. Jos yliannostus tapahtuu tai sitä epäillään, Doptelet-valmisteen anto on lopetettava ja trombosyyttiarvoja on seurattava huolellisesti, sillä avatrombopagi suurentaa trombosyyttimäärää annosriippuvaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Hemostaatit, muut systeemisesti käytettävät hemostaatit, ATC-koodi: B02BX08

Vaikutusmekanismi

Avatrombopagi on suun kautta otettuna aktiivinen, pienimolekyylinen trombopoietiin (TPO) reseptorin agonisti, joka stimuloi megakaryosyytien proliferaatiota ja erilaistumista luuytimen progenitorisolusta ja lisää näin trombosyyttituotantoa. Avatrombopagi ei kilpaile TPO:n kanssa TPO-reseptoriin sitoutumisesta, ja sillä on TPO:n kanssa additiivinen vaikutus trombosyyttituotantoon.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kroonista maksasairautta sairastavilla tehdyt tutkimukset

Avatrombopagin tehoa ja turvallisuutta kroonista maksasairautta sairastavilla aikuispotilaille, joiden trombosyttimäärä oli $< 50 \times 10^9/l$ ja joille suunniteltiin toimenpidettä, arvioitiin kahdessa tutkimusasetelmallaan identtisessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (ADAPT-1 ja ADAPT-2). Molemmista tutkimuksista potilaat määrättiin lähtötilanteen trombosyttimäärän perusteella lähtötilanteen joko pienen trombosyttiarvon kohorttiin ($< 40 \times 10^9/l$) tai lähtötilanteen suuren trombosyttiarvon kohorttiin (≥ 40 ja $< 50 \times 10^9/l$). Tämän jälkeen potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko avatrombopagia tai lumelääkettä.

Lähtötilanteen pienen trombosyttimäärän kohortin potilaat saivat 60 mg avatrombopagia tai vastaavaa lumelääkettä kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan, kun taas lähtötilanteen suuren trombosyttimäärän kohortin potilaat saivat 40 mg avatrombopagia tai vastaavaa lumelääkettä kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan. Tutkimukseen soveltuville potilaille oli tarkoitus tehdä toimenpide (pienen verenvuotoriskin toimenpide kuten tähystys tai kolonoskopia [60,8 %]; kohtalaisen verenvuotoriskin toimenpide, kuten maksabiopsia tai maksasolusyövän kemoembolisaatio [17,2 %]; tai suuren verenvuotoriskin toimenpide, kuten hammastoimenpide tai radiotaajuusablaatio [22,1 %]) 5–8 päivän kuluttua viimeisestä hoitoannoksesta. Potilaspopulaatiot olivat lähtötilanteen pienen ja suuren trombosyttimäärän kohorteissa samankaltaiset. Potilaista 66 % oli miehiä ja 35 % naisia, mediaani-ikä oli 58 vuotta ja 61 % oli valkoihoisia, 34 % aasialaisia ja 3 % mustia. Yhteensä 24,8 % potilaista oli ≥ 65 -vuotiaita, 4,6 % oli ≥ 75 -vuotiaita ja vain 1 potilas (0,2 %) oli ≥ 85 -vuotias. Potilaiden MELD-pisteet olivat < 10 (37,5 %), 10–14 (46,3 %) ja $> 14 - < 24$ (16,2 %), ja potilaat kuuluivat CTP-luokkiin A (56,4 %), B (38,1 %) ja C (5,6 %).

ADAPT-1-tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 231 potilasta, joista 149 potilasta satunnaistettiin avatrombopagiryhmään ja 82 potilasta lumeryhmään. Lähtötilanteen pienen trombosyttimäärän kohortissa lähtötilanteen trombosyttimäärän keskiarvo oli avatrombopagiryhmässä $31,1 \times 10^9/l$ ja lumeryhmässä $30,7 \times 10^9/l$. Lähtötilanteen suuren trombosyttimäärän kohortissa lähtötilanteen trombosyttimäärän keskiarvo oli avatrombopagiryhmässä $44,3 \times 10^9/l$ ja lumeryhmässä $44,9 \times 10^9/l$.

ADAPT-2-tutkimukseen satunnaistettiin yhteensä 204 potilasta, joista 128 potilasta satunnaistettiin avatrombopagiryhmään ja 76 potilasta lumeryhmään. Lähtötilanteen pienen trombosyttimäärän kohortissa lähtötilanteen trombosyttimäärän keskiarvo oli avatrombopagiryhmässä $32,7 \times 10^9/l$ ja lumeryhmässä $32,5 \times 10^9/l$. Lähtötilanteen suuren trombosyttimäärän kohortissa lähtötilanteen trombosyttimäärän keskiarvo oli avatrombopagiryhmässä $44,3 \times 10^9/l$ ja lumeryhmässä $44,5 \times 10^9/l$.

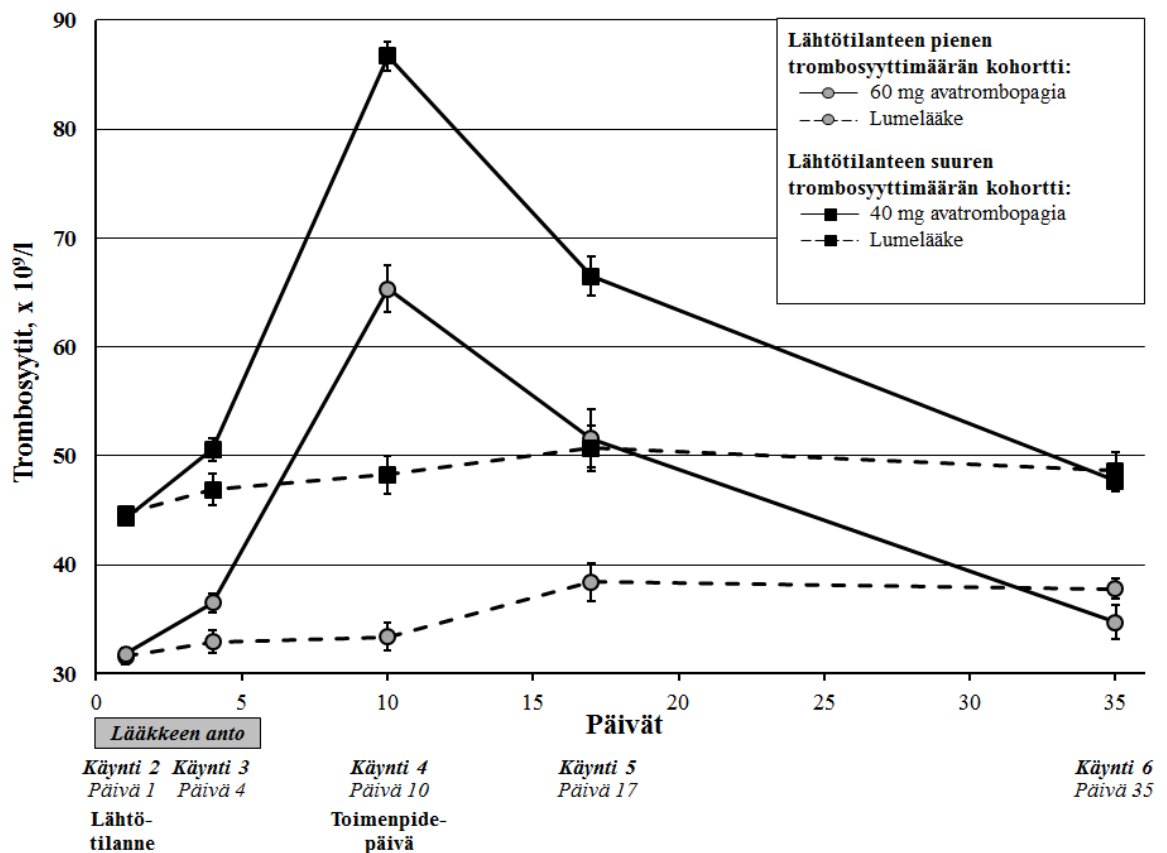
Potilaat määriteltiin vasteen saavuttaneiksi, jos he eivät tarvitse trombosyttisiirtoa eivätkä mitään varatoimenpidettä verenvuodon hoitoon satunnaistamisen jälkeen ja 7 päivän kuluessa suunnitellusta toimenpiteestä. Tulokset esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5: Tehotulokset lähtötilanteen trombosyyttimäärä kohortin ja hoitoryhmän mukaan – ADAPT-1 ja ADAPT-2

Lähtötilanteen pienen trombosyyttimäärän kohortti (< 40 x 10 ⁹ /l)				
Ryhmä	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Lume (n = 48)	Avatrombo- pági 60 mg (n = 90)	Lume (n = 43)	Avatrombo- pági 60 mg (n = 70)
Niiden tutkittavien osuus, jotka eivät tarvitse trombosyyttisiirtoa eivätkä varatoimenpidettä verenvuodon hoitoon				
Vasteen saavuttaneet 95 % lv ^a	23 % (11; 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
p-arvo ^b	< 0,0001		0,0006	
Niiden tutkittavien osuus, joiden trombosyyttimäärä oli toimenpidepäivänä ≥ 50 x 10⁹/l				
Vasteen saavuttaneet 95 % lv ^a	4 % (0; 10)	69 % (59; 79)	7 % (0; 15)	67 % (56; 78)
p-arvo ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombosyyttimäärän muutos lähtötilanteesta toimenpidepäivään				
Keskiarvo (keskihajonta) x 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediaani x 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
p-arvo ^c	< 0,0001		< 0,0001	
Lähtötilanteen suuri trombosyyttimäärä (≥ 40 – < 50 x 10 ⁹ /l)				
Ryhmä	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Lume (n = 34)	Avatrombo- pági 40 mg (n = 59)	Lume (n = 33)	Avatrombo- pági 40 mg (n = 58)
Niiden tutkittavien osuus, jotka eivät tarvitse trombosyyttisiirtoa eivätkä varatoimenpidettä verenvuodon hoitoon				
Vasteen saavuttaneet 95 % lv ^a	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
p-arvo ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Niiden tutkittavien osuus, joiden trombosyyttimäärä oli toimenpidepäivänä ≥ 50 x 10⁹/l				
Vasteen saavuttaneet 95 % lv ^a	21 % (7; 34)	88 % (80; 96)	39 % (23; 56)	93 % (87; 100)
p-arvo ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombosyyttimäärän muutos lähtötilanteesta toimenpidepäivään				
Keskiarvo (keskihajonta) x 10 ⁹ /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediaani x 10 ⁹ /l	0,0	33,0	3,3	41,3
p-arvo ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a 2-tahoinen 95 % :n luottamusväli, perustuu normaaliaprosimaatioon. b Cochran–Mantel–Haenszel-testi. c Wilcoxonin järjestyssummatesti.				

Trombosyyttimäärien suureneminen oli mitattavissa molemmissa avatrombopagihoitoryhmissä ajan mittaan. Trombosyyttimäärät alkoivat suurentua päivänä 4 lääkkeen annon jälkeen, saavuttivat huippunsa päivinä 10–13 ja palasivat lähes lähtötasoon päivään 35 mennessä (kuva 1). Trombosyyttimäärän keskiarvo oli päivänä 17 (käynnillä 5) edelleen 50 x 10⁹/l tai enemmän.

Kuva 1: Trombosyyttimäärien keskiarvo (+/- keskivirhe) eri päivinä lääkkeen käytön aloittamisen jälkeen, lähtötilanteen trombosyyttimääräkohorttien ja hoitoryhmien mukaan – ADAPT-1- ja ADAPT-2-tutkimusten yhdistetyt tiedot



Avatrombopagin teho oli samaa luokkaa vaiheen 3 tutkimusten (ADAPT-1 ja ADAPT-2) yhdistetyn potilaspopulaation eri alaryhmissä. Niiden tutkittavien osuus, jotka eivät tarvitse trombosyyttisiirtoa eivätkä varatoimenpidettä verenvuodon hoitoon, oli yleisesti ottaen samaa luokkaa eri alaryhmissä.

Kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla tehdyt tutkimukset

Doptelet-valmisteen tehoa kroonista immuunitrombosytopeniaa sairastavilla aikuispotilailla arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 302). Potilaat olivat aiemmin saaneet yhtä tai useampaa hoitoa krooniseen immuunitrombosytopeniaan ja heidän trombosyyttimääränsä seulonnassa ja lähtötilanteessa olivat keskimäärin $< 30 \times 10^9/l$. Potilaat stratifioitiin sentraalisesti splenektomiastatuksen, lähtötilanteen trombosyyttimäärän (≤ 15 tai $> 15 \times 10^9/l$) sekä kroonisen immuunitrombosytopenian hoitoon samanaikaisesti käytetyn lääkityksen mukaan ja satunnaistettiin sitten (2:1) saamaan joko avatrombopagia tai lumelääkettä 6 kuukauden ajan. Potilaat saivat aloitusannoksena avatrombopagia 20 mg kerran vuorokaudessa ja sen jälkeen trombosyyttivasteen perusteella titrattuja annoksia.

Lisäksi potilaat pystyivät vähentämään muiden samanaikaisten ITP-lääkkeiden käyttöä, ja he saivat varahoitoja paikallisten hoitosuositusten mukaisesti. Yli puolet kaikista potilaista kummassakin hoitoryhmässä oli saanut aikaisemmin vähintään kolmea ITP-hoitoa, ja perna oli poistettu 29 prosentilta lumelääkepotilaista ja 34 prosentilta avatrombopagipotilaista.

Neljäkymmentäyhdeksän potilasta satunnaistettiin, 32 avatrombopagiryhmään ja 17 lumelääkeryhmään. Molemmista ryhmissä keskimääräiset [SD] trombosyyttimäärät olivat samanlaiset ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ ja vastaavasti $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Mediaani-ikä oli 44 vuotta, 63 % oli naisia ja 94 % oli valkoihoisia, 4 % aasialaisia ja 2 % mustia. Yhteensä 8,2 % potilaista oli ≥ 65 -

vuotiaita, eikä yksikään potilaista ollut ≥ 75 -vuotias. Altistuksen mediaanikesto avatrombopagilla hoidetuilla potilailla oli 26 viikkoa ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla 6 viikkoa. Tehon ensisijainen lopputulos oli niiden viikkojen kumulatiivinen lukumäärä, jolloin trombosyyttimäärä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ kuusi (6) kuukautta kestäneen hoitojakson aikana ilman varahoitoon turvautumista. Avatrombopagilla hoidetuilla potilailla trombosyyttimäärät pysyivät pitempään arvossa $\geq 50 \times 10^9/l$ ilman varahoitoon turvautumista kuin lumelääkettä saaneilla (mediaani 12,4 [0; 25] vs. vastaavasti 0 [0; 2] viikkoa, $p < 0,0001$) (ks. taulukko 6).

Taulukko 6: Trombosiittivasteviikkojen kumulatiivinen lukumäärä – tutkimus 302

Tehon ensisijainen lopputulos	Avatrombopagi (n = 32)	Lumelääke (n = 17)
Trombosiittivasteviikkojen kumulatiivinen lukumäärä*		
Keskiarvo (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediaani	12,4	0,0
Min., maks.	0; 25	0; 2
Wilcoxonin järjestyssummatestin p-arvo	< 0,0001	

*Trombosyyttivasteviikkojen kumulatiivinen lukumäärä määriteltiin seuraavasti: niiden viikkojen kokonaismäärä, jolloin trombosyyttimäärä oli $\geq 50 \times 10^9/l$ kuusi (6) kuukautta kestäneen hoitojakson aikana ilman turvautumista varahoitoon.

Lisäksi suuremmalla osuudella avatrombopagia saaneen hoitoryhmän potilaista trombosyyttimäärät olivat $\geq 50 \times 10^9/l$ Päivänä 8 verrattuna lumelääkeryhmään (21/32; 66 % vs. vastaavasti 0/17; 0,0 %, 95 %:n CI (47; 86); $p < 0,0001$). Vaikka vain harvat potilaat saivat samanaikaista ITP-lääkitystä lähtötilanteessa, ITP-lääkkeiden käyttö oli vähentynyt lähtötilanteesta avatrombopagia saaneen hoitoryhmän potilaista suuremmalla osuudella kuin lumelääkeryhmässä (5/15; 33 % vs. vastaavasti 0/7; 0,0 %; 95 %:n CI (12; 62); $p = 0,1348$).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Doptelet-valmisteen käytöstä maksasairaudesta johtuvan trombosytopenian hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Kun avatrombopagia annettiin suun kautta, plasman pitoisuus-aikaprofiileissa todettiin lyhyt aikaviive (0,5–0,75 h) ja altistushuippu saavutettiin 6–8 tunnin kuluttua annoksesta. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä farmakokinetiikan tutkimuksissa, joissa annettiin toistuvia annoksia, vakaa tila saavutettiin lääkkeen antopäivään 5 mennessä. Avoimissa, satunnaistetuissa, vaihtovuoroisissa ja tutkimusasetelmaltaan identtisissä kliinisissä tutkimuksissa arvioitiin runsasrasvaisen ja vähärasvaisen ruoan vaikutuksia avatrombopagin biologiseen hyötyosuuteen ja farmakokinetiikan vaihteluun terveillä vapaaehtoisilla. Avatrombopagin anto kummankaan ruokatyyppin kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi avatrombopagialtistuksen nopeuteen (C_{max}) eikä laajuuteen (AUC). Avatrombopagin AUC- ja C_{max} -arvojen vaihtelu eri tutkittavien välillä ja saman tutkittavan kohdalla väheni kuitenkin merkittävästi (noin 50 %), kun avatrombopagi otettiin ruoan kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 4.5).

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Avatrombopagin anto yhtä aikaa joko runsasrasvaisen tai vähärasvaisen aterian kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi avatrombopagin imeytymisnopeuteen eikä imeytymisprosenttiin. Avatrombopagin anto runsasrasvaisen tai vähärasvaisen aterian kanssa kuitenkin vähensi

avatrombopagin farmakokineettisten muuttujien vaihtelua eri tutkittavien välillä ja saman tutkittavan kohdalla noin 50 %. On siis suositeltavaa antaa avatrombopagi ruoan kanssa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

In vitro -tutkimukset viittaavat siihen, että avatrombopagi sitoutuu laajalti (> 96-prosenttisesti) ihmisen plasman proteiineihin. Populaatiofarmakokinetiikan analyysin mukaan avatrombopagin näennäinen jakautumistilavuus potilailla, joilla on trombosytopenia ja krooninen maksasairaus, on noin 180 l ja näennäinen jakautumistilavuus potilailla, joilla on krooninen immuunitrombosytopenia, on noin 235 l. Tämä viittaa siihen, että avatrombopagi jakautuu laajalti elimistöön.

Biotransformaatio

Avatrombopagin oksidatiivista metaboliaa välittävät lähinnä CYP2C9 ja CYP3A4. Avatrombopagi on P-glykoproteiinin (P-gp) välityksellä tapahtuvan kuljetuksen substraatti. Avatrombopagin anto yhdessä vahvan P-gp:n estäjän kanssa ei kuitenkaan oletettavasti vaikuta trombosyyttiä suurenemiseen kliinisesti merkittävällä tavalla. *In vitro* -tutkimusten perusteella muut kuljettajaproteiinit (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ja OAT3) eivät oletettavasti osallistu merkittävästi avatrombopagin kulkeutumiseen.

Taulukko 7: Lääkkeiden yhteisvaikutukset: Avatrombopagin farmakokinetiikan muutokset eri lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä

Samanaikaisesti annettava lääke*	Avatrombopagin geometrinen keskiarvojen suhde (GMR) [90 % lv] samanaikaisesti annettavaa lääkettä käytettäessä / ilman samanaikaisesti annettavaa lääkettä (ei vaikutusta = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Vahva CYP3A:n estäjä		
Itrakonatsoli	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Keskivahva CYP3A:n ja CYP2C9:n estäjä		
Flukonatsoli	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Keskivahva CYP2C9:n indusori ja vahva CYP3A:n indusori		
Rifampisiini	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
P-gp:n estäjä		
Siklosporiini	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
P-gp:n estäjä ja keskivahva CYP3A:n estäjä		
Verapamiili	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* vakaassa tilassa; poikkeuksena siklosporiini, joka annettiin kerta-annoksena

Avatrombopagin vaikutus

Avatrombopagi ei estä entsyymejä CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ja CYP3A, ei indusoi entsyymejä CYP1A, CYP2B6, CYP2C ja CYP3A ja indusoi heikosti entsyymejä CYP2C8 ja CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopagi estää orgaanisten anionien kuljettajien (OAT) 1 ja 3 toimintaa ja rintasyöpäresistenssiproteiinin (BCRP) toimintaa, mutta se ei estä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidin (OATP) 1B1 ja 1B3 toimintaa eikä orgaanisten kationien kuljettajaproteiinin (OCT) 2 toimintaa *in vitro*.

Kuljettajaproteiinien vaikutus

Avatrombopagi on P-glykoproteiinin (P-gp) välittämän kuljetuksen substraatti (ks. taulukko 7). Avatrombopagi ei ole OATP1B1-, OATP1B3-, OCT2-, OAT1- eikä OAT3-kuljettajien substraatti.

Eliminaatio

Avatrombopagin tärkein eliminaatioreitti on erittyminen ulosteeseen. Kun terveille vapaaehtoisille miehille annettiin kerta-annoksena 20 mg ¹⁴C-avatrombopagia, 88 % annoksesta erittyi ulosteeseen ja 6 % virtsaan. Ulosteseen erittyneestä lääkeperäisestä materiaalista (88 % annoksesta) 77 % oli kanta-aineen (34 %) tai 4-hydroksimetaboliitin (44 %) muodossa. Avatrombopagin metaboliitteja ei todettu plasmassa.

Avatrombopagin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo plasmassa (%CV) on noin 19 tuntia (19 %). Avatrombopagin puhdistuman keskiarvo (%CV) on arviolta 6,9 l/h (29 %).

Lineaarisuus

Avatrombopagin farmakokinetiikka oli suhteessa annokseen, kun tutkittaville annettiin kerta-annoksia, jotka vaihtelivat 10 mg:sta (0,5 kertaa pienin hyväksytty annostus) 80 mg:aan (1,3 kertaa suurin hyväksytty annostus).

Erityisryhmät

Iäkkäät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi plasman avatrombopagipitoisuuksista kliinisten tutkimusten terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli kroonisesta maksasairaudesta johtuva trombosytopenia, tai terveillä tutkittavilla ja ITP:tä sairastavilla tutkittavilla, viittasi siihen, että ikä ei vaikuta avatrombopagialtistukseen (ks. kohta 4.2). Kyseisissä kliinisissä tutkimuksissa 11 % (84/787) ja vastaavasti 4 % (24/577) tutkimuspopulaatiosta oli iältään \geq 65-vuotiaita.

Etniset ryhmät

Populaatiofarmakokinetiikan analyysi plasman avatrombopagipitoisuuksista kliinisten tutkimusten terveillä tutkittavilla, tutkittavilla, joilla oli kroonisesta maksasairaudesta johtuva trombosytopenia, ja ITP:tä sairastavilla tutkittavilla, viittasi siihen, että avatrombopagialtistus oli tutkituissa etnisissä ryhmissä samaa luokkaa.

Munuaisten vajaatoiminta

Ihmistutkimukset osoittivat, että munuaisteitse tapahtuva eliminaatio ei ole merkittävä eliminaatioreitti muuttumattoman avatrombopagin eikä sen metaboliitin kohdalla. Avatrombopagin tunnetun metabolisen profiilin perusteella ja ottaen huomioon, että vain 6 % annoksesta erittyy virtsaan, vaikuttaa hyvin epätodennäköiseltä, että munuaisten vajaatoiminta vaikuttaisi avatrombopagin farmakokinetiikkaan (ks. kohdat 4.2 ja 4.8).

Avatrombopagin populaatiofarmakokinetiikan analyysi terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla oli kroonisesta maksasairaudesta johtuva trombosytopenia, viittasi siihen, että altistus on samaa luokkaa terveillä tutkittavilla ja tutkittavilla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL \geq 30 ml/min, Cockcroft–Gault).

Avatrombopagin farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (CrCL < 30 ml/min, Cockcroft–Gault), ei myöskään hemodialyysihoidon tarvitsevilla potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä arvioitiin plasman avatrombopagialtistusta potilailla, joilla oli MELD-pistemäärän (Model for End-Stage Liver Disease) ja Child–Turcotte–Pugh-pistemäärän perusteella lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Avatrombopagialtistuksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja, kun terveitä tutkittavia verrattiin potilaisiin, joiden Child–Turcotte–Pugh-pistemäärien vaihteluväli oli 5–12 ja MELD-pistemäärien vaihteluväli 4–23. Vaiheen 3

avaintutkimuksissa plasman avatrombopagialtistus oli verrattavissa potilailla, joilla oli virushepatiitista johtuva krooninen maksasairaus (n = 242), ei-alkoholiperäinen steatohepatiitti (n = 45) ja alkoholiperäinen maksasairaus (n = 49). Näiden ryhmien altistustiedot olivat myös verrattavissa altistukseen terveillä tutkittavilla (n = 391). Saatavilla olevat tiedot ovat niukat, joten avatrombopagia tulee käyttää Child–Pugh-luokan C potilaiden hoitoon vain, jos sen odotetut hyödyt ylittävät sen odotetut riskit.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Avatrombopagi ei stimuloi trombosyyttituotantoa hiirellä, rotalla, apinalla eikä koiralla ainutlaatuisen TPO-reseptorispesifisyyden vuoksi. Näiden eläintutkimusten tietojen perusteella ei siis pystytä täysin mallintamaan mahdollisia haittavaikutuksia, jotka liittyvät avatrombopagin aiheuttamaan trombosyytti-arvojen suurenemiseen ihmisellä.

Haittoja on koe-eläimillä todettu vain silloin, kun on käytetty altistusta, joka ylittää suurimman ihmisille käytettävän annostuksen niin huomattavasti, että asialla on kliinisen käytön kannalta vain vähäinen merkitys. Toistuvilla annoksilla toteutetuissa avaintutkimuksissa tärkein toksisuus kohdistui mahalaukuun suuria annoksia käytettäessä. Turvallisuusmarginaalit olivat riittävät, kun käytettyjä annoksia verrataan ihmisen suurimman suositusannoksen tuottamaan altistukseen. Muutokset olivat korjautuvia myös pitkän aikavälin toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa.

Karsinogeneesi

Hiirellä ja rotalla toteutetuissa kaksivuotuisissa karsinogeenisuustutkimuksissa todettiin mahalaukussa neuroendokriinisten solujen (enterochromaffin-like- eli ECL-solujen) kasvaimia (karsinoidikasvaimia) suuria annoksia käytettäessä. Mahalaukun karsinoidikasvainten katsottiin johtuvan todennäköisesti toksisuustutkimuksissa havaitusta pitkäkestoisesta hypergastrinemiasta. Jyrsijöillä todettavien hypergastrinemiaan liittyvien mahalaukun karsinoidikasvainten riskin ja merkityksen ihmiselle katsotaan yleensä olevan vähäinen.

Avatrombopagi ei ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiokokeessa (Amesin testi) *in vitro* eikä klastogeeninen ihmisen lymfosyyttien kromosomipoikkeavuuskokeessa *in vitro* eikä rotan luuytimen mikrotumakokeessa *in vivo*.

Eläintoksikologia ja/tai -farmakologia

4 viikon pituisissa ja pidemmissä toistuvaisannoksilla tehdyissä toksisuustutkimuksissa todettiin hoitoon liittyviä mahalaukkumuutoksia hiirellä, rotalla ja jaavanmakakilla. Näillä lajeilla avatrombopagin käytön yhteydessä todettiin histopatologisia muutoksia glandulaarisen mahan funduksen limakalvolla. Muutosten tyyppipiirteinä oli rauhasepiteelin degeneraatio ja kypsiin parietaalisolujen väheneminen. Ilmiöön ei liittynyt tulehdusreaktiota eikä eroosion eikä haavaumamuodostuksen merkkejä. Mahalaukun muutosten vaikeusaste riippui annoksesta ja avatrombopagin käytön kestosta, ja muutoksilla oli selvä taipumus korjautua lääkkeettömän jakson aikana. Altistus (AUC) annoksilla, joilla mahalaukkumuutoksia ei todettu, oli eri lajeilla 3-33-kertaisesti suurempi kuin ihmisen altistus ihmisen suurimmalla suositusannoksella.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Avatrombopagi ei vaikuttanut hedelmällisyyteen eikä alkioiden varhaiskehitykseen, kun urosrottien altistus oli 22-kertainen ja naarasrottien altistus 114-kertainen verrattuna potilailla todettuihin AUC-arvoihin suositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa.

Erittyminen maitoon

Avatrombopagi erittyi imettävien rottien maitoon, kun rotille annettiin radioaktiivisesti leimattua avatrombopagia suun kautta. Avatrombopagin farmakokinetiikka maidossa vastasi sen

farmakokinetiikkaa plasmassa, ja avatrombopagiin liittyvän radioaktiivisuuden altistussuhde (maidon altistus / plasman altistus) oli 0,94.

Nuorilla eläimillä tehdyt kokeet

Nuorilla rotilla tehdyssä 10 viikon toksisuustutkimuksessa avatrombopagia annettiin annoksilla, joiden suuruus vaihteli välillä 20-300 mg/kg/vrk. Annoksilla, jotka olivat korkeintaan 300 mg/kg/vrk, ei todettu testiaineeseen liittyvää kuolleisuutta tai kliinisiä löydöksiä. Annosriippuvaista regeneraatiota, regeneratiivista hyperplasiaa ja rauhasepiteelin atrofiaa ilmeni vatsassa annoksilla 100 ja 300 mg/kg/vrk; altistukset annoksilla 100 mg/kg/vrk urosrotilla olivat 14-kertaisia verrattuna AUC-arvoihin potilailla, joita hoidetaan maksimisuositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa. Avatrombopagi ei aiheuttanut mahalaukun muutoksia nuorilla urosrotilla, joiden altistus oli 7-kertainen verrattuna potilailla todettuihin AUC-arvoihin maksimisuositusannoksella 60 mg kerran vuorokaudessa. Lisäksi taustalla esiintyvän fokaalisen mineralisaation lisääntynyttä insidenssiä havaittiin naaraiden munuaisissa annoksella 300 mg/kg/vrk (naarasrottien altistus oli 50 kertaa ihmisen altistuksen suuruinen perustuen AUC-arvoon 60 mg:n päivittäisannoksella).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosimonohydraatti

Mikrokiteinen selluloosa (E460(i))

Krospovidoni, tyyppi B (E1202)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön (E551)

Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Talkki (E553b)

Makrogoli 3350 (E1521)

Titaanidioksidi (E171)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaus (polyamidilla ja polyvinyylikloridilla laminoitu alumiinikalvo ja alumiini-polyeteenitereftalaattiläpipainokalvo), jossa on joko 10 tai 15 kalvopäällysteistä tablettia. Yksi kotelo sisältää yhden läpipainopakkauksen, jossa on 10 tai 15 kalvopäällysteistä tablettia tai kaksi 15 kalvopäällysteisen tabletin läpipainopakkausta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doptelet 20 mg kalvopäällysteiset tabletit
avatrombopagi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää avatrombopagimaleaattia vastaten 20 mg avatrombopagia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

10 kalvopäällysteistä tablettia
15 kalvopäällysteistä tablettia
30 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Doptelet 20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Doptelet 20 mg tabletit
avatrombopagi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Doptelet 20 mg kalvopäällysteiset tabletit avatrombopagi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Doptelet on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Doptelet-lääkettä
3. Miten Doptelet-lääkettä otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Doptelet-lääkkeen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Doptelet on ja mihin sitä käytetään

Doptelet sisältää vaikuttavaa ainetta nimeltä avatrombopagi. Se kuuluu trombopoietiinireseptorin agonistien lääkeryhmään.

Doptelet on tarkoitettu aikuisille, joilla on krooninen maksasairaus. Sillä hoidetaan verihiutaleiden niukkuutta (trombosytopeniaa) ennen hoitotoimenpidettä, johon liittyy verenvuodon riski.

Doptelet on tarkoitettu aikuisille, joilla on primaarista kroonisesta immuunitrombosytopeniasta (ITP) johtuva alhainen verihiutalemäärä, silloin kun aiempi ITP:n hoito (kuten esimerkiksi kortikosteroidit tai immunoglobuliinit) ei ole tehonnut riittävän hyvin.

Doptelet vaikuttaa lisäämällä veren verihiutalemäärää. Verihiutaleet eli trombosyytit ovat veren hyytymiseen osallistuvia verisoluja, jotka vähentävät ja ehkäisevät verenvuotoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Doptelet-lääkettä

Älä ota Doptelet-lääkettä

- jos olet allerginen avatrombopagille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6). Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Doptelet-lääkkeen ottamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Doptelet-valmistetta

- jos kuulut laskimo- tai valtimoveritulppien riskiryhmään tai perheenjäsenilläsi on ollut veritulppia
- jos sinulla on verisairaus, joka tunnetaan nimellä myelodysplastinen oireyhtymä (MDS); Doptelet-valmisteen ottaminen voi pahentaa MDS:ää.

Veritulppariski voi suurentua iän myötä tai seuraavissa tilanteissa:

- jos joudut pitkäkestoiseen vuodelepoon
- jos sinulla on syöpä
- jos käytät ehkäisytabletteja tai hormonikorvaushoitoa
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa tai saanut vamman
- jos sinulla on runsaasti ylipainoa
- jos tupakoit
- jos sinulla on pitkälle edennyt krooninen maksasairaus.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua tai olet epävarma asiasta, keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Doptelet-lääkettä.

Verikokeet verihiutalemäärän tarkastamiseksi

Jos lopetat Doptelet-valmisteen ottamisen, verihiutalemääräsi laskee todennäköisesti hoitoa edeltävälle tasolle tai jopa alemmas, jolloin on olemassa verenvuodon riski. Tämä voi tapahtua muutamassa päivässä. Verihiutalemäärää tarkkaillaan ja lääkäri keskustelee sopivista varotoimista kanssasi.

Kokeet luuytimen tilan tarkastamiseksi

Ihmisillä, joilla on ongelmia luuytimen toiminnassa, Doptelet-valmisteen kaltaiset lääkkeet saattavat pahentaa niitä. Luuytimen toiminnan muutokset saattavat ilmetä poikkeavina verikokeiden tuloksina. Lääkäri voi myös tarkastaa luuydinnäytteellä luuytimen tilan Doptelet-hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

Älä anna Doptelet-lääkettä alle 18-vuotiaille. Lääkkeen turvallisuutta ja tehoa tässä ikäryhmässä ei tunneta.

Muut lääkevalmisteet ja Doptelet

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Jos käytät ITP:n hoitoon muita lääkkeitä, sinun on ehkä otettava niitä pienempi annos tai lopetettava niiden käyttäminen Doptelet-valmisteen käytön ajaksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Doptelet-lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä naisille, jotka voivat saada lapsia eivätkä käytä ehkäisyä.

Jos imetät, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen Doptelet-lääkkeen käyttöä. Lääke voi erittyä rintamaitoon. Lääkäri auttaa sinua päättämään, ylittävätkö imetyksen hyödyt ne riskit, joille vauva voi altistua imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Doptelet ei oletettavasti vaikuta ajokykyyn, pyöräilykykyyn eikä työkalujen eikä koneiden käyttökykyyn.

Doptelet sisältää laktoosia

Doptelet sisältää laktoosia (joka kuuluu sokereihin). Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Doptelet-lääkettä otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Jos sinulla on krooninen maksasairaus ja alhainen verihutiutalemäärä, toimenpiteesi tehdään 5–8 päivää viimeisen Doptelet-annoksen jälkeen.

Jos sinulla on krooninen immuunitrombosytopenia, lääkäri kertoo sinulle Doptelet-valmisteen annoksen suuruuden ja käyttöaikataulun.

Annostus

Jos sinulla on krooninen maksasairaus ja olet menossa kajoavaan toimenpiteeseen

- Doptelet-lääkettä on saatavilla 20 mg:n tabletteina. Tavanomainen suositeltu annos on joko 40 mg (2 tablettia) tai 60 mg (3 tablettia) joka päivä 5 perättäisen päivän ajan.
- Saamasi annos riippuu verihutiutalearvoistasi.
- Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, montako tablettia annokseesi kuuluu ja milloin ne otetaan.

Jos sinulla on krooninen immuunitrombosytopenia

- Tavanomainen suositeltu aloitusannos on 20 mg (1 tabletti) vuorokaudessa. Jos käytät tiettyjä muita lääkkeitä, saatat tarvita eri aloitusannoksen.
- Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, montako tablettia annokseesi kuuluu ja milloin ne otetaan.
- Lääkäri seuraa säännöllisesti veresi verihutiutalemäärää ja muuttaa annostasi tarvittaessa.

Lääkkeen ottaminen

- Nielaise tabletit kokonaisina ja ota ne ruoan kanssa samaan aikaan joka päivä niinä päivinä, jolloin otat Doptelet-lääkettä.

Jos sinulla on krooninen maksasairaus ja alhainen verihutiutalemäärä

- Aloita Doptelet-lääkkeen ottaminen 10–13 päivää ennen suunniteltua hoitotoimenpidettä.
- Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, montako tablettia annokseesi kuuluu ja milloin ne otetaan.

Jos sinulla on krooninen immuunitrombosytopenia

- Lääkäri tai apteekkihenkilökunta kertoo, montako tablettia annokseesi kuuluu ja milloin ne otetaan.

Jos otat enemmän Doptelet-lääkettä kuin sinun pitäisi

- Käännä heti lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos unohtat ottaa Doptelet-lääkettä

- Ota unohtunut annos heti kun muistat asian ja ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Doptelet-lääkkeen oton

Ota Doptelet-lääkettä niin pitkään kuin lääkäri määrää. Älä lopeta Doptelet-lääkkeen ottamista, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista.

Seuraavien haittavaikutusten on raportoitu liittyvän Doptelet-hoitoon aikuispotilailla, joilla on krooninen maksasairaus:

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- väsymys.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta)

- veren punasolujen vähyys (anemia)
- veritulppa porttilaskimossa (verta suolistosta maksaan kuljettavassa verisuonessa); tämä voi aiheuttaa ylävatsakipua tai turvotusta
- luukipu
- lihaskivut
- kuume.

Seuraavien haittavaikutusten on raportoitu liittyvän Doptelet-hoitoon aikuispotilailla, joilla on primaari krooninen immuunitrombosytopenia:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- väsymys
- päänsärky.

Yleinen (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä)

- selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu, kipu käsivarsissa tai jaloissa
- epämukava tunne tai kipu luustossa, lihaksissa, nivelsiteissä, jänteissä ja hermoissa
- pahoinvointi, ripuli, oksentelu, vatsakipu, ilmavaivat
- huimaus, epämukava tunne päässä, migreeni
- ruokahalun heikkeneminen
- heikkous
- nenäverenvuodot
- ihottuma, kutina, akne, punaiset pilkut ihossa
- kutinan, pistelyn tai tunnottomuuden tunne eli kihelmöinti
- suurentunut perna
- hengenahdistus
- kohonnut verenpaine
- mustelma- tai verenvuototaipumus (verihituleiden niukkuus).

Yleisiä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmetä verikokeissa

- rasva-aineiden (kolesteroli, triglyseridit) lisääntyminen
- verensokerin (glukoosin) lisääntyminen tai väheneminen
- maksaentsyymien (alaniiniaminotransferaasi) lisääntyminen
- laktaattidehydrogenaasin lisääntyminen
- gastriinin lisääntyminen
- punasolujen määrän väheneminen (anemia)
- verihituleiden määrän lisääntyminen tai väheneminen

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään 1 ihmisellä 100:sta)

- veritulpan aiheuttama laskimon punoitus, turvotus ja kipu
- kipu, turvotus ja arkuus jalassa (yleensä pohkeessa) ja ihon lämpö kyseisellä alueella (syvän laskimoveritulpan merkkejä)
- veritulpat laskimoissa, jotka kuljettavat verta aivoista muualle
- verisuonten supistuminen (vasokonstriktio)
- äkillinen hengenahdistus, erityisesti kun siihen liittyy pistävä rintakipu ja/tai tiheä hengitys, jotka saattavat olla merkkejä keuhkoveritulpasta
- maksaan verta tuovan laskimon tukos tai supistuminen
- aivohalvaus tai ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA)

- sydänkohtaus
- epäsäännöllinen sydämen syke
- peräpukamat
- peräsuolen laskimoiden laajentuminen
- nenän, nenän sivuonteloiden, kurkun, risojen tai keskikorvan tulehdus (turvotus) ja infektio
- luuytimen arpeutuminen
- veden tai ruumiinnesteiden menettäminen (kuivuminen, dehydraatio)
- ruokahalun lisääntyminen, nälkä
- mielialan muutokset
- poikkeava ajatuksenkulku
- maku-, haju-, kuulo-, näköaistin muutokset
- silmäongelmat, mukaan lukien ärsytys, epämukava tunne, kutina, turvotus, vetistäminen, valonarkuus, hämärtynyt näkö, heikentynyt näkö, näön menetys
- korvakipu
- lisääntynyt herkkyys tavanomaisille äänille
- veriyskökset
- nenän tukkoisuus
- vatsakipu, epämukava tunne vatsassa tai vatsan turvotus
- ummetus
- röyhtäily
- hapon nouseminen ruokatorveen
- polttava tai pistelevä tunne suussa
- suun tunnottomuus, kielen turpoaminen, kielivaivat
- tunnottomuus
- hiustenlähtö
- paiseet
- ihon kuivuminen
- tummanvioletit läiskät iholla (verenvuoto verisuonista, mustelmat)
- liikahikoilu
- ihon värin muutokset
- kutiseva ihottuma
- ihon ärsytys
- poikkeavuudet nivelessä
- lihaskouristukset, lihasheikkous
- verivirtsaisuus
- runsaat kuukautiset
- nännikipu
- rintakipu
- kipu
- jalkojen tai käsivarsien turvotus.

Melko harvinaisia haittavaikutuksia, jotka voivat ilmetä verikokeissa

- bakteereja veressä
- valkosolujen lisääntyminen
- raudan vähentyminen veressä
- Maksaentsyymien (aspartaattiaminotransferaasi) lisääntyminen, poikkeavat maksa-arvot.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Doptelet-lääkkeen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja kussakin läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Doptelet sisältää

- Vaikuttava aine on avatrombopagi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää avatrombopagimaleaattia vastaten 20 mg avatrombopagia.
- Muut aineet ovat:
Tabletin ydin: laktoosimonohydraatti (ks. kohta 2, ”Doptelet sisältää laktoosia”); mikrokiteinen selluloosa [E460(i)]; krospovidoni, tyyppi B [E1202]; vedetön kolloidinen piidioksidi [E551]; magnesiumstearaatti [E470b].
Kalvopäällyste: poly(vinyylialkoholi) [E1203]; talkki [E553b]; makrogoli 3350 [E1521]; titaanidioksidi [E171]; keltainen rautaoksidi [E172].

Doptelet-lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Doptelet 20 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleankeltaisia, pyöreitä ja ylä- ja alapinnaltaan pyöristettyjä, ja niiden toisella puolella on merkintä ”AVA” ja toisella puolella merkintä ”20”.

Tabletit on pakattu koteloihin, joissa on yksi tai kaksi alumiinista läpipainopakkausta. Yhdessä läpipainopakkauksessa on joko 10 tai 15 tablettia.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi KK/VVVV.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.