

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban talál további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doptelet 20 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

20 mg avatrombopagot tartalmaz filmtablettánként, avatrombopag-maleát formájában.

Ismert hatású segédanyag

120,8 mg laktóz-monohidrát filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta (tabletta).

Világossárga, kerek, mindkét oldalán domború, 7,6 mm-es filmtabletta, egyik oldalán „AVA”, másik oldalán „20” mélynyomású bevéséssel.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Doptelet a súlyos thrombocytopenia kezelésére javallott súlyos májbetegségben szenvedő felnőtt betegek számára, akiknél invazív beavatkozás elvégzését tervezik.

A Doptelet a primer krónikus immunthrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) refrakter felnőtt betegek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A kezelést a hematológiai betegségek kezelésében jártas orvosnak szabad elkezdenie és felügyelnie. A Dopteletet ugyanabban a napszakban kell szedni (pl. reggel vagy este), étkezés közben, akkor is, ha az adagot a napi egyszeri alkalmazásnál ritkábban kell szedni.

Krónikus májbetegség

A Doptelet-kezelés megkezdése előtt és a beavatkozás napján ellenőrizni kell a trombocitaszámot, egyrészt a trombocitaszám megfelelő emelkedésének igazolására, másrészt a trombocitaszám váratlan megemelkedésének kizárására a 4.4 és 4.5 pontokban meghatározott betegsoportoknál.

Az avatrombopag ajánlott napi dózisa a beteg trombocitaszámától függ (lásd 1. táblázat). Az adagolást a tervezett beavatkozás előtt 10–13 nappal kell elkezdeni. A beavatkozást 5-8 nappal az utolsó avatrombopag-dózis után kell elvégezni.

1. táblázat: Az avatrombopag ajánlott napi dózisa

Trombocitaszám ($\times 10^9/l$)	Napi egyszeri dózis	Adagolás időtartama
< 40	60 mg (három darab 20 mg-os tabletta)	5 nap
$\geq 40 - < 50$	40 mg (két darab 20 mg-os tabletta)	5 nap

A kezelés időtartama

Az információk korlátozottsága miatt az avatrombopagot nem szabad 5 napnál tovább alkalmazni.

Kihagyott adagok

Ha kihagy egy adagot, amint eszébe jut, pótolja a kihagyott adagot. Nem szabad egyszerre két adagot bevenni a kihagyott adag pótlására. A következő adagot a következő napon, a szokásos időben kell bevenni.

Krónikus immunthrombocytopenia

A legalacsonyabb Doptelet dózist kell alkalmazni a megfelelő trombocitaszám $\geq 50 \times 10^9/l$ eléréséhez és fenntartásához, a vérzés kockázatának csökkentése érdekében. Nem szabad az avatrombopagot a trombocitaszám normalizálására alkalmazni. A klinikai vizsgálatokban a trombocitaszám az avatrombopag-kezelés kezdete után általában 1 héten belül emelkedett meg, és annak abbahagyását követően 1-2 héten belül csökkent le.

Kezdeti adagolási rend

A Doptelet ajánlott kezdő dózisa naponta egyszer 20 mg (1 tabletta) étkezés közben bevéve.

Monitorozás és dózismódosítás

A kezelés megkezdése után a trombocitaszámot a $\geq 50 \times 10^9/l$ és $\leq 150 \times 10^9/l$ értékű stabil trombocitaszám eléréséig legalább hetente egyszer kell mérni. Az avatrombopagot csak hetente egyszer vagy kétszer kapó betegeknél a kezelés első heteiben hetente kétszer kell monitorozni a trombocitaszámot. A kezelés során történő dózismódosítások után szintén heti kétszeri monitorozás szükséges.

A $400 \times 10^9/l$ feletti trombocitaszám lehetséges kockázata miatt a kezelés első heteiben gondosan monitorozni kell a betegeknél a trombocitózis jeleit és tüneteit. A stabil trombocitaszám elérése után legalább havonta kell mérni a trombocitaszámot. Az avatrombopag abbahagyása után legalább 4 hétig hetente mérni kell a trombocitaszámot.

A dózismódosítások (lásd 2. és 3. táblázat) alapja a trombocitaszámra kifejtett hatás. Nem szabad túllépni a 40 mg-os napi dózist (2 tabletta).

2. táblázat: Avatrombopag dózismódosításai primer krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél

Trombocitaszám ($\times 10^9/l$)	Dózismódosítás vagy teendő
< 50 legalább 2 hetes avatrombopag-kezelés után	<input type="checkbox"/> A 3. táblázat szerinti egy dózisszinttel történő emelés. <input type="checkbox"/> Várjon 2 hetet az adagolási rend hatásainak értékelésével és a további dózismódosításokkal.
> 150 és ≤ 250	<input type="checkbox"/> A 3. táblázat szerinti egy dózisszinttel történő csökkentés. <input type="checkbox"/> Várjon 2 hetet az adagolási rend hatásainak értékelésével és a további dózismódosításokkal.
> 250	<input type="checkbox"/> Az avatrombopag abbahagyása. <input type="checkbox"/> A trombocitaszám monitorozási gyakoriságát emelje heti két alkalomra. <input type="checkbox"/> Ha a trombocitaszám alacsonyabb mint $100 \times 10^9/l$, a 3. táblázat szerint csökkentse az adagot egy dózisszinttel és kezdje újra a terápiát.
< 50 4 hetes, napi egyszer 40 mg-os avatrombopag-kezelés után	<input type="checkbox"/> Az avatrombopag abbahagyása.
> 250 2 hetes, heti 20 mg-os avatrombopag-kezelés után	<input type="checkbox"/> Az avatrombopag abbahagyása.

3. táblázat: Avatrombopag dózisszintjei a primer krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek titrálásához

Dózis [‡]	Dózisszint
40 mg naponta egyszer	6
40 mg hetente háromszor <i>ÉS</i> 20 mg a hét többi négy napján minden héten	5
20 mg naponta egyszer*	4
20 mg hetente háromszor	3
20 mg hetente kétszer <i>VAGY</i> 40 mg hetente egyszer	2
20 mg hetente egyszer	1

*Kezdő adagolási rend minden betegnél, kivéve a CYP2C9 és CYP3A4/5 enzimek, vagy csak önmagában a CYP2C9 enzim *közepesen erős vagy erős kettős induktorait*, illetve *közepesen erős vagy erős kettős inhibitorait* szedő betegeket.

[‡] Az avatrombopagot a naponta egy alkalomnál ritkábban szedő betegeknél a gyógyszert hétről hétre következetesen kell szedniük.

3. dózisszint: A hét három nem egymást követő napja, pl. hétfő, szerda és péntek.
2. dózisszint: A hét két nem egymást követő napja, pl. hétfő és péntek.
1. dózisszint: Minden héten ugyanaz a nap, pl. hétfő.

Ha kimarad egy adag, a beteg vegye be a kihagyott avatrombopag adagot, amint eszébe jut. Tilos egyszerre két adagot bevenni a kihagyott adag pótlására, és a következő adagot az aktuális adagolási rend szerint kell bevenni.

Az avatrombopag alkalmazható más ITP-gyógyszerek mellett is. Ha az avatrombopagot más gyógyszerrel együtt alkalmazzák a primer ITP kezelésére, a trombocitaszámot monitorozni kell annak érdekében, hogy az ne kerüljön az ajánlott tartományon kívülre, és hogy meg lehessen állapítani, szükséges-e bármely gyógyszer dózisának csökkentése.

Kezelés leállítás

Állítsa le az avatrombopag alkalmazását, ha a trombocitaszám nem emelkedik $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre 4 hetes adagolást követően a napi egyszer 40 mg-os maximális dózis esetén. Állítsa le a Doptelet alkalmazását, ha a trombocitaszám magasabb mint $250 \times 10^9/l$ 2 hetes adagolást követően hetente egyszer 20 mg-os dózis esetén.

A CYP2C9 és CYP3A4/5 enzimek, vagy csak önmagában a CYP2C9 enzim közepesen erős vagy erős kettős induktoraival vagy inhibitoraival történő együttadáskor ajánlott dózis krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél

Az avatrombopag ajánlott kezdő dózisainak összefoglalója egyidejűleg más gyógyszereket is alkalmazó, krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek esetén a 4. táblázatban található.

4. táblázat: Az avatrombopag ajánlott kezdő adagja primer krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek számára az egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek alapján

Egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek	Ajánlott kezdő adag
A CYP2C9 és CYP3A4/5 közepesen erős vagy erős kettős inhibitorai, vagy csak önmagában a CYP2C9 közepesen erős vagy erős inhibitorai (pl. flukonazol)	20 mg (1 tableta) hetente háromszor
A CYP2C9 és CYP3A4/5 közepesen erős vagy erős kettős induktori, vagy csak önmagában a CYP2C9 közepesen erős vagy erős induktori (pl. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tableta) naponta egyszer

Különleges betegcsoportok

Idősek

Nincs szükség dózismódosításra a 65 éves vagy annál idősebb betegeknél (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

Az avatrombopag nem a veséken keresztül választódik ki, ezért nincs szükség dózismódosításra enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Az avatrombopagot súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség dózismódosításra enyhétől (Child-Pugh A stádium) a közepesen súlyosig (Child-Pugh B stádium) terjedő májkárosodásban szenvedő betegeknél.

A rendelkezésre álló információk korlátozottsága miatt az avatrombopag biztonságosságát és hatásosságát a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél (Child-Pugh C stádium, MELD pontszám > 24) nem igazolták (lásd 4.4 pont). Ezen betegek esetében nem szükséges dózismódosítás. Az avatrombopag kezelést súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél kizárólag abban az esetben szabad elrendelni, amennyiben a kezelés várható előnye felülmúlja a várt kockázatokat (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Egyidejűleg fennálló betegségek

A rendelkezésre álló információk korlátozottsága vagy azok hiánya miatt az avatrombopag biztonságosságát és hatásosságát krónikus ITP-ben és humán immundeficiencia vírussal (HIV) vagy hepatitis C vírussal (HCV) fertőzött, vagy ismertén szisztémás lupus erythematosusban, akut hepatitisben, aktív krónikus hepatitisben, cirrhosisban, lymphoproliferatív betegségben, myeloproliferatív rendellenességben, leukémiában szenvedő, myelodysplasiás (MDS), egyidejűleg fennálló rosszindulatú betegségben, és jelentős kardiovaszkuláris betegségben (III/IV. fokozatú pangásos szívelégtelenség, pitvarfibrilláció, coronaria artéria bypass vagy stent beültetése utáni állapot) szenvedő felnőtt betegeknél nem igazolták.

Gyermekek és serdülők

Az avatrombopag biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A CYP2C9 funkcióvesztéssel járó polimorfizmusa

Az avatrombopag-expozíció szintje megemelkedhet a CYP2C9*2 és a CYP2C9*3 funkcióvesztéssel járó genetikai polimorfizmusát hordozó betegeknél. Olyan egészséges alanyoknál (n = 2), akik

homozigóták voltak ezekre a mutációkra (gyenge metabolizálók), körülbelül 2-szer magasabb expozíciós szintet mértek, mint a vad típusú CYP2C9 enzimmel rendelkező alanyok esetén.

Az alkalmazás módja

A Doptelet orális alkalmazásra szolgál, a tablettákat étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

Az avatrombopaggal vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Thromboticus/thromboemboliás események

A krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél magasabb a thromboemboliás események kockázata. A vena portae-thrombosis gyakoribb előfordulásáról számoltak be azoknál a krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél, akiknél a trombocitaszám $> 200 \times 10^9/l$ volt és tromboopoetinreceptor-agonista kezelésben részesültek (lásd 4.8 pont). A krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél thromboemboliás (artériás vagy vénás) események fordultak elő az avatrombopagot kapó betegek 7%-ánál (9/128) (lásd 4.8 pont).

A Doptelet-et nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében thromboemboliás esemény szerepelt. Mérlegelni kell a fokozott trombózisveszély lehetőségét a thromboembolisatio ismert kockázati tényezőivel rendelkező betegek Doptelet-tel való kezelése esetén, beleértve többek között a genetikai prothromboticus állapotokat (V. faktor Leiden-mutációja, prothrombin 20210A, antithrombin-hiány vagy protein C-, illetve protein S-hiány), idős kort, a tartósan immobilizált, rosszindulatú daganatos megbetegedésben szenvedő, fogamzásgátlót szedő vagy hormonpótló kezelésben részesülő betegeket, műtétet/traumát, elhízást és dohányzást is. A Doptelet nem javasolt krónikus májbetegségben vagy krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél a trombocitaszám helyreállításának megkísérlésére.

QTc megnyúlás egyidejűleg alkalmazott gyógyszerek esetén

A 40 mg-os és 60 mg-os dózis esetén elért expozíciókhoz hasonló expozíciós szintek esetén a Doptelet nem nyújtotta meg a QT-intervallumot klinikailag releváns mértékben. A krónikus májbetegségben szenvedő betegek körében végzett klinikai vizsgálatok összesített adatainak elemzése alapján nem várható 20 ms-nál nagyobb mértékű átlagos QTc-megnyúlás a legnagyobb ajánlott terápiás adagolási rend esetén. Óvatosan kell eljárni, ha a Dopteletet a CYP3A4/5 és CYP2C9 enzim közepesen erős vagy erős kettős inhibitoraival, vagy a CYP2C9 enzim közepesen erős vagy erős inhibitoraival együtt alkalmazzák, mivel ezek a gyógyszerek emelni tudják az avatrombopag-expozíció szintjét. Körültekintően kell eljárni a CYP2C9 funkcióvesztéssel járó polimorfizmusait hordozó betegeknél is, mivel ezek növelhetik az avatrombopag-expozíció szintjét.

A thrombocytopenia és a vérzés kiújulása a kezelés leállításakor krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél

Lehetséges, hogy az avatrombopaggal történő kezelés leállításakor a thrombocytopenia kiújul az ITP-betegeknél. Az avatrombopag leállítását követően a trombocitaszám a betegek többségénél 2 héten belül visszaáll a kiindulási értékre, ami növeli a vérzés kockázatát, és bizonyos esetekben vérzéshez vezethet. Ha az avatrombopag-kezelést antikoagulánsok vagy antithrombotikus szerek jelenlétében állítják le, a vérzés fokozott kockázata áll fenn. Az avatrombopag-kezelés leállítását követően a betegeket szoros megfigyelés alatt kell tartani a trombocitaszám csökkenése miatt és a vérzés elkerülése érdekében orvosi kezelésben kell részesíteni. Javasolt az avatrombopag-kezelés leállításakor az ITP-kezelést újraindítani a hatályos terápiás irányelvek szerint. A kiegészítő orvosi kezelés magában foglalhatja az antikoaguláns és az antithrombotikus terápia leállítását, az antikoaguláció felfüggesztését vagy a trombocitapótlást.

A csontvelőben lévő retikulín szintjének emelkedése

A csontvelőben lévő retikulín szintjének emelkedését vélhetően a thrombopoietin (TPO)-receptor stimulációja okozza, ami a csontvelőben lévő megakaryocyták számának emelkedéséhez vezet, melynek eredményeképpen citokinek szabadulnak fel. A retikulínszám emelkedését előidézhetik a perifériás vérsejtek morfológiai változásai, ami csontvelő-biopsziával mutatható ki. Ezért az avatrombopag-kezelés előtt és a kezelés alatt javasolt a morfológiai sejteltéréseket ellenőrizni perifériás vérkenettel és teljes vérképpel.

Ha hatásvesztés tapasztalható és a perifériás vérkenet eltérést mutat a betegeknél, az avatrombopag alkalmazását le kell állítani, fizikális vizsgálatot kell végezni, és mérlegelni kell csontvelő-biopszia megfelelő retikulínfestéssel történő elvégzését. Ha rendelkezésre áll, összehasonlítást kell végezni egy korábbi csontvelő-biopsziával. Ha a hatás nem változik, és a perifériás vérkenet eltérést mutat a betegeknél, a kezelőorvosnak a megfelelő klinikai döntéshozatalt kell követnie, köztük a csontvelő-biopszia mérlegelését, és újra kell értékelni az avatrombopag kockázat-előny arányát és az ITP alternatív kezelési lehetőségeit.

A jelenleg fennálló myelodysplasiás szindróma (MDS) progressziója

A Doptelet hatásosságát és biztonságosságát nem igazolták az MDS miatt kialakuló thrombocytopenia kezelése során. A Dopteletet nem szabad klinikai vizsgálatok keretén kívül alkalmazni MDS miatt kialakuló thrombocytopenia kezelésére.

Elméleti probléma, hogy a thrombopoietin-receptor (TPO-R) agonistái stimulálhatják a fennálló rosszindulatú hematológiai megbetegedések progresszióját, így az MDS-t is. A TPO-R agonistái olyan növekedési faktorok, melyek a thrombopoietikus progenitor sejtek terjedéséhez, differenciálódásához és trombocitaképződéshez vezetnek. A TPO-R predominánsan a myeloid eredetű sejtek felszínén expresszálódik. A TPO-R agonistái esetén problémát jelenthet, hogy stimulálhatják az olyan fennálló haemopoietikus rosszindulatú megbetegedések progresszióját, mint az MDS is.

Az ITP felnőtteknél és idős betegeknél történő diagnosztizálásához más thrombocytopeniával járó klinikai állapotokat – különösképpen az MDS diagnózisát – ki kell zárni. Mérlegelni kell a csontvelő-aspirátum és -biopszia elvégzését a betegség és a kezelés folyamán, különösen azon 60 év feletti betegeknél, akiknél szisztémás tünetek vagy olyan rendellenes jelek jelentkeznek, mint az emelkedett perifériás blastocytaszám.

Súlyos májkárosodás

Az avatrombopag súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium, MELD pontszám > 24) szenvedő betegeknél való alkalmazására vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az avatrombopagot kizárólag olyan betegeknél szabad elrendelni, akiknél a kezelés várható előnye felülmúlja a várt kockázatokat (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket a klinikai gyakorlatnak megfelelően támogatni kell a hepatikus encephalopathia, az ascites, valamint a trombózis- vagy vérzeshajlam súlyosbodása vagy újonnan kialakuló korai jeleinek felismerése érdekében, szükség szerint májfunkció-vizsgálatok, véralvadási vizsgálatok, illetve a portális érrendszer képalkotó vizsgálatának elvégzésével.

A Child-Pugh szerinti C stádiumba sorolt májbetegségben szenvedő betegeknél, akik invazív beavatkozás előtt avatrombopagot szednek, a beavatkozás napján ellenőrizni kell a trombocitaszámot, hogy annak váratlanul nagymértékű megemelkedését kizárjuk.

Alkalmazás invazív beavatkozáson áteső, krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél

A Doptelet kezelés célja a trombocitaszám növelése. Bár azon beavatkozások esetében, amelyekre nem terjedtek ki a klinikai vizsgálatok, az előny-kockázat profil várhatóan hasonló, az avatrombopag

hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg az olyan nagyobb műtétek esetében, mint a laparotomia, a thoracotomia, a nyitott szívműtét, a craniotomia vagy a szervek excisiója.

Ismételt kezelés invazív beavatkozáson áteső, krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél

Korlátozott információ áll rendelkezésre az avatrombopag alkalmazására vonatkozóan olyan betegeknél, akik korábban már részesültek avatrombopag-kezelésben.

Együttadás interferon-készítményekkel

Az interferon-készítményekről ismert, hogy csökkentik a trombocitaszámot, ezért ezt figyelembe kell venni az avatrombopag interferon-készítményekkel való együttes alkalmazásakor.

Laktóz

Ritkán előforduló, örökletes galaktózintoleranciában, teljes laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem alkalmazható.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

P-gp inhibitorok

Az avatrombopag P-gp inhibitorokkal való együttadásakor az expozíció klinikailag nem szignifikáns eltéréseit tapasztalták. Nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

CYP3A4/5- és CYP2C9-inhibitorok

Az avatrombopag együttadása a CYP3A4/5 és CYP2C9 közepesen erős vagy erős kettős inhibitoraival (pl. flukonazol) megnöveli az avatrombopag-expozíciót. Az avatrombopag és a CYP2C9 közepesen erős vagy erős inhibitorainak egyidejű alkalmazása várhatóan növeli az avatrombopag-expozíció szintjét.

Krónikus májbetegség

Az avatrombopag-expozíció megnövekedése várhatóan nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a trombocitaszámra a kezelés 5 napos időtartama miatt, ezért dózismódosításra nincs szükség. Ennek ellenére a betegeket a beavatkozás napján meg kell vizsgálni, hogy váratlanul nem emelkedett-e túl magasra a trombocitaszámuk (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Krónikus immunthrombocytopenia

Az avatrombopag kezdő adagját csökkenteni kell a CYP3A4/5 és CYP2C9 közepesen erős vagy erős kettős inhibitoraival történő együttadás során (lásd 4. táblázat és 4.2 pont). A CYP2C9 közepesen erős vagy erős inhibitorait kapó betegeknél is mérlegelni kell a kezdő adag csökkentését.

Az avatrombopag alkalmazása során a CYP3A4/5 és CYP2C9 közepesen erős vagy erős kettős inhibitorainak, vagy a CYP2C9 közepesen erős vagy erős inhibitorainak alkalmazását elkezdő betegeknél monitorozni kell a trombocitaszámot, és szükség szerint módosítani kell az avatrombopag-dózist (lásd 2. táblázat, 3. táblázat és 4.2 pont).

CYP3A4/5- és CYP2C9-induktorok

Az avatrombopag együttadása a CYP3A4/5 és CYP2C9 közepesen erős vagy erős kettős induktoraival (pl. rifampicin, enzalutamid) csökkenti az avatrombopag-expozíciót, és csökkentheti a vérlemezkékre kifejtett hatást. Az avatrombopag és a CYP2C9 közepesen erős vagy erős induktorainak egyidejű alkalmazása várhatóan csökkenti az avatrombopag-expozíció szintjét.

Krónikus májbetegség

Az avatrombopag-expozíció csökkenése várhatóan nem gyakorol klinikailag jelentős hatást a trombocitaszámra a kezelés 5 napos időtartama miatt. Dózismódosítás nem javasolt (lásd 5.2 pont).

Krónikus immunthrombocytopenia

A Doptelet ajánlott kezdő adagját növelni kell a CYP2C9 és CYP3A4/5 közepesen erős vagy erős kettős induktoraival történő együttadás során (lásd 4. táblázat és 4.2 pont). A CYP2C9 közepesen erős vagy erős induktorait kapó betegeknél is mérlegelni kell a kezdő adag növelését.

Az avatrombopag alkalmazása során a CYP2C9 és CYP3A4/5 közepesen erős vagy erős kettős induktorainak, vagy a CYP2C9 közepesen erős vagy erős induktorainak alkalmazását elkezdő betegeknél monitorozni kell a trombocitaszámot, és szükség szerint módosítani kell a dózist (lásd 2. táblázat, 3. táblázat és 4.2 pont).

Az ITP kezelésére használt gyógyszerek

Klinikai vizsgálatokban az ITP kezelésére avatrombopaggal kombinációban használt gyógyszerek közé tartoztak a kortikoszteroidok, a danazol, a dapszon és az intravénás immunglobulin (IVIg). Ha az avatrombopagot más gyógyszerrel kombinálják az ITP kezelése során, a trombocitaszámot monitorozni kell annak érdekében, hogy az ne kerüljön az ajánlott tartományon kívülre.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az avatrombopag terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ vagy korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Az állatkísérletek során nyert eredmények elégtelenek a reproduktív toxicitás megítélésének tekintetében (lásd 5.3 pont). A Doptelet alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok arra vonatkozóan, hogy az avatrombopag, illetve annak metabolitjai bekerülnek-e az anyatejbe, továbbá, hogy az milyen hatással van a szoptatott gyermekekre, illetve a tejtermelésre. Nem ismert, hogy az avatrombopag vagy az avatrombopag metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. Az avatrombopag kimutatható volt laktáló patkányok tejében, lásd 5.3 pont. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. A Doptelet alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az avatrombopag emberi termékenységre kifejtett hatását nem állapították meg, és ennek kockázata nem zárható ki. Az elvégzett állatkísérletekben az avatrombopag patkányoknál nem befolyásolta a hímek és a nőstények termékenységét, illetve a korai embriogenezist (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doptelet nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Krónikus májbetegség

Az avatrombopag biztonságosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, az ADAPT-1 és ADAPT-2 vizsgálatban értékelték ki, amelyben 430, krónikus májbetegségben szenvedő, thrombocytopeniás beteget kezeltek avatrombopaggal (n = 274) vagy placebóval (n = 156), ezen kívül a beadást követően 1 biztonságossági kiértékelést végeztek.

Krónikus immunthrombocytopenia

Az avatrombopag biztonságosságát három kontrollos és egy nem kontrollos vizsgálatban értékelték ki, melyekbe 161, krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő beteget vontak be. Ennek a négy vizsgálatnak az összesített biztonságossági adatai 128 beteget tartalmaznak, akik átlagosan 29 hétig kaptak avatrombopagot.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A mellékhatásokat a MedDRA által javasolt nomenklatúra, a szervrendszerenkénti besorolás és a gyakoriság alapján osztályozták. A gyakoriság definíciói: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakorisága a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Krónikus májbetegségben szenvedő vizsgálati populáció

Szervrendszerenkénti besorolás (MedDRA terminológia*)	Gyakori	Nem gyakori	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		Anaemia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Túlérzékenység
Érbetegségek és tünetek		Vena portae-thrombosis	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Csontfájdalom Izomfájdalom	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Fáradtság	Láz	

* A MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 19.1-es verziója.

Krónikus primer immunthrombocytopeniában szenvedő vizsgálati populáció

Szervrendszeri besorolás MedDRA terminológia*	Gyakoriság	Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	Nem gyakori	Furunculus, szeptikus thrombophlebitis, felső légúti fertőzés
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	Nem gyakori	Myelofibrosis
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Thrombocytopenia, anaemia, splenomegalia
	Nem gyakori	Leukocytosis
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem ismert	Túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori	Hyperlipidaemia, étvágycsökkenés
	Nem gyakori	Kiszáradás, hypertriglyceridaemia, fokozott étvágy, vashiány
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori	Hangulatingadozások
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés, feji kellemetlenség, migrén, paraesthesia
	Nem gyakori	Cerebrovascularis esemény, kognitív zavar, dysgeusia, hypoaesthesia, szenzoros zavar, átmeneti agyi keringészavar
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Rendellenes érzékelés a szemben, szemirritáció, szemviszketés, szemduzzanat, fokozott könnytermelődé, ocularis kellemetlenség, photophobia, retinalis artériaelzáródás, homályos látás, látásromlás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Fülfájás, hyperacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Nem gyakori	Myocardialis infarctus
Érbetegségek és tünetek	Gyakori	Hypertonia
	Nem gyakori	Mélyvénás thrombosis, vena jugularis thrombosisa, vasoconstrictio
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori	Epistaxis, dyspnoe
	Nem gyakori	Hemoptysis, orrdugulás, pulmonalis embolisatio
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Émelygés, hasmenés, hányás, felhasi fájdalom, flatulentia
	Nem gyakori	Hasi diszkomfort, haspuffadás, alhasi fájdalom, anorectalis visszértágulatok, obstipatio, eructatio, gastrooesophagialis reflux betegség, nyelvfájdalom, aranyér, oralis paraesthesia, nyelvduzzanat, nyelvi rendellenesség
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Nem gyakori	Vena portae-thrombosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori	Bőrkiütés, akne, petechiák, pruritus
	Nem gyakori	Alopecia, bőrszárazság, ecchymosis, hyperhidrosis, pigmentációs zavar, pruritusos bőrkiütés, bőrvérzés, bőrirritáció
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet	Gyakori	Arthralgia, hátfájás, végtagfájdalom, myalgia, musculoskeletalis fájdalom

Szervrendszeri besorolás MedDRA terminológia*	Gyakoriság	Mellékhatás
betegségei és tünetei	Nem gyakori	Arthropathia, kellemetlenség a végtagokban, izomgörcsök, izomgyengeség, musculoskeletalis mellkasi fájdalom
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Nem gyakori	Haematuria
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	Nem gyakori	Menorrhagia, mellbimbófájdalom
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori	Kimerültség
	Gyakori	Asthenia
	Nem gyakori	Mellkasi diszkomfort, éhség, fájdalom, perifériás duzzanat
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Emelkedett vércukorszint, emelkedett trombocitaszám, csökkent vércukorszint, emelkedett trigliceridszint a vérben, emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint a vérben, csökkent trombocitaszám, emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-szint, emelkedett gasztrinszint a vérben
	Nem gyakori	Emelkedett glutamát-oxálacetát transzamináz-szint, emelkedett vérnyomás, szabálytalan pulzus, emelkedett májenzimszint

* A MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) 19.1-es verziója.

Kiemelt mellékhatások leírása

Thromboemboliás események

A thrombocytopeniában és a krónikus májbetegségben szenvedő betegek körében végzett ADAPT-1 és ADAPT-2 klinikai vizsgálatokban 1 alkalommal fordult elő kezelés alatt kialakuló vena portae-thrombosis (n = 1/430) egy betegnél, amelyről 14 nappal a Doptelet-kezelés befejezését követően számoltak be. Ezt a mellékhatást a nem súlyos kategóriába sorolták.

A krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek körében végzett négy összesített klinikai vizsgálatban a betegek 7%-ánál (9/128) fordultak elő thromboemboliás események. Az egyetlen olyan thromboemboliás esemény, ami 1-nél több betegnél fordult elő, a cerebrovascularis esemény volt, ami a betegek 1,6%-ánál (2/128) fordult elő.

A krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek kezelésének leállítását követő thrombocytopenia

A krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegek körében végzett 4 összesített klinikai vizsgálatban a kezelés abbahagyását követően az avatrombopaggal kezelt betegek 8,6%-ánál (11/128) csökkent a trombocitaszám átmenetileg a kiindulási értéknél alacsonyabb szintre.

Túlérzékenységi reakciók

Túlérzékenységi reakciók, beleértve a viszketést, kiütést, az arc duzzanatát és a megduzzadt nyelvet.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen

kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Az avatrombopag túladagolásának nincs speciális antidotuma. Amennyiben túladagolás következik be vagy gyanítható, le kell állítani a Doptelet alkalmazását, majd a trombocitaszámot gondosan monitorozni kell, mivel az avatrombopag dózisfüggően növeli a trombocitaszámot.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzés elleni szerek, egyéb szisztémás vérzéscsillapítók, ATC kód: B02BX08

Hatásmechanizmus

Az avatrombopag egy szájon át alkalmazott, kis molekulájú trombopoetin- (TPO-) receptor-agonista, amely stimulálja a csontvelői progenitor sejtek megakaryocytáinak sejtproliferációját és differenciálódását, és ezáltal fokozott trombocitatermelődést eredményez. Az avatrombopag nem kompetítora a TPO-nak a TPO-receptorhoz való kötődésében, és a TPO-val additív hatást fejt ki a trombocitatermelődésre.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Krónikus májbetegség vizsgálatok

Az avatrombopag hatásosságát és biztonságosságát a krónikus májbetegségben szenvedő és $< 50 \times 10^9/l$ trombocitaszámú felnőttek kezelésében, akiknél beavatkozások elvégzését tervezik, két azonos elrendezésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (ADAPT-1 és ADAPT-2) tanulmányozták. A betegeket mindkét vizsgálatban alacsony ($< 40 \times 10^9/l$) vagy magas ($\geq 40 - < 50 \times 10^9/l$) kiindulási trombocitaszámú kohorszba sorolták be kezdeti trombocitaszámuk alapján. A betegeket ezt követően 2:1 arányban randomizálták az avatrombopag-, illetve a placebocsoportba.

Az alacsony kiindulási trombocitaszámú kohorszban lévő betegek 60 mg avatrombopagot vagy placebót kaptak naponta egyszer, 5 napon keresztül, a magas kiindulási trombocitaszámú kohorszban lévő betegek pedig 40 mg avatrombopagot vagy placebót kaptak naponta egyszer, 5 napon keresztül. A beválasztott betegeknél a tervezett eljárást (kis vérzési kockázattal járó eljárások, úgymint endoszkópia vagy kolonoszkópia (60,8%); közepes vérzési kockázattal járó eljárások, úgymint májbiopszia vagy hepatocellularis carcinoma (HCC) kemoembolizációja (17,2%); illetve a nagy vérzési kockázattal járó eljárások, úgymint fogászati beavatkozások és radiofrekvenciás abláció (22,1%)) 5-8 nappal a kezelés utolsó dózisa után ütemezték be. A betegcsoportok hasonlóak voltak az alacsony és a magas kiindulási trombocitaszámú kohorszokban, 66%-uk férfi, 35%-uk nő volt; az átlagos életkor 58 év volt, 61%-uk fehér bőrű, 34%-uk ázsiai, 3%-uk pedig afroamerikai. A betegek összesen 24,8%-a 65 éves vagy annál idősebb volt, 4,6%-a 75 éves vagy annál idősebb volt, és mindössze 1 (0,2%) beteg volt 85 éves vagy annál idősebb. A betegek MELD-pontszáma < 10 (37,5%), 10-14 (46,3%) és $> 14 - < 24$ (16,2%) közötti volt, a Child–Turcotte–Pugh (CTP) besorolás szerint pedig A stádiumba (56,4%), B stádiumba (38,1%) vagy C stádiumba (5,6%) tartoztak.

Az ADAPT-1 vizsgálatban összesen 231 beteget randomizáltak: 149 beteget az avatrombopag kezelési csoportba, illetve 82 beteget a placebocsoportba. Az alacsony kiindulási trombocitaszámú kohorszban az átlagos kiindulási trombocitaszám az avatrombopaggal kezelt csoportban $31,1 \times 10^9/l$, a placebóval kezelt betegeknél pedig $30,7 \times 10^9/l$ volt. A magas kiindulási trombocitaszámú kohorszban az átlagos

kiindulási trombocitaszám az avatrombopaggal kezelt betegekénél $44,3 \times 10^9/l$, a placebóval kezelt betegekénél pedig $44,9 \times 10^9/l$ volt.

Az ADAPT-2 vizsgálatban összesen 204 beteget randomizáltak: 128 beteget az avatrombopag kezelési csoportba, illetve 76 beteget a placebo csoportba. Az alacsony kiindulási trombocitaszámú kohorszban az átlagos kiindulási trombocitaszám az avatrombopaggal kezelt csoportban $32,7 \times 10^9/l$, a placebóval kezelt betegekénél pedig $32,5 \times 10^9/l$ volt. A magas kiindulási trombocitaszámú kohorszban az átlagos kiindulási trombocitaszám az avatrombopaggal kezelt betegekénél $44,3 \times 10^9/l$, a placebóval kezelt betegekénél pedig $44,5 \times 10^9/l$ volt.

A kezelésre reagáló betegnek tekintették azokat a betegeket, akiknek vérzés miatt nem volt szükségük trombocitátranszfúzióra vagy bármilyen egyéb életmentő beavatkozásra a randomizálást vagy legfeljebb 7 nappal a tervezett beavatkozást követően. Az eredményeket az 5. táblázat ismerteti.

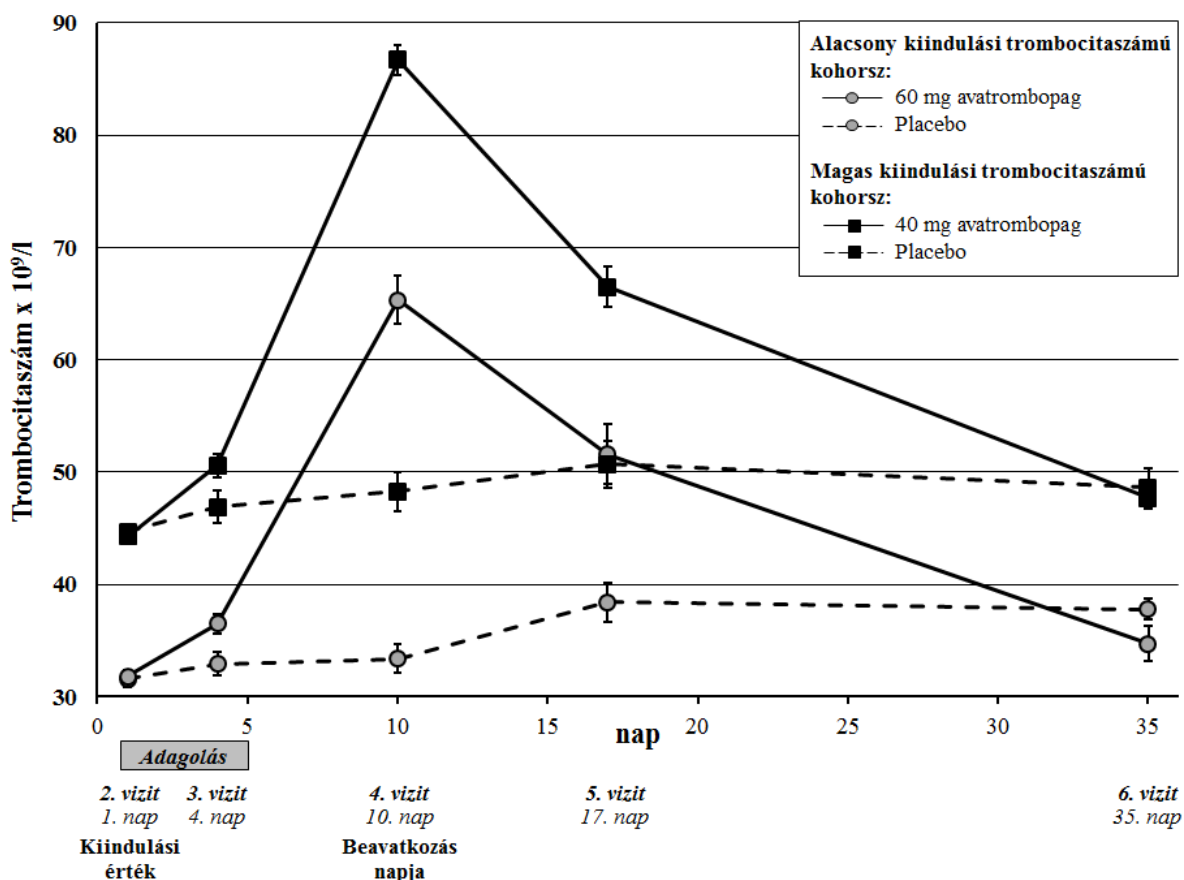
5. táblázat: Hatásossági eredmények a kiindulási trombocitaszámú kohorsz és a kezelési csoport szerint – ADAPT-1 és ADAPT-2

Alacsony kiindulási trombocitaszámú kohorsz ($< 40 \times 10^9/l$)				
Kategória	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Azon vizsgálati alanyok aránya, akiknek vérzés miatt nem volt szükségük trombocitátranszfúzióra vagy életmentő beavatkozásra				
Kezelésre reagáló betegek 95%-os CI ^a	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
p-érték ^b	< 0,0001		0,0006	
Azon vizsgálati alanyok aránya, akik a beavatkozás napján $\geq 50 \times 10^9/l$-es trombocitaszámot értek el				
Kezelésre reagáló betegek 95%-os CI ^a	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
p-érték ^b	< 0,0001		< 0,0001	
A trombocitaszám változása a kiindulási értéktől a beavatkozás napján mért értékig				
Átlag (SD) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Medián $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
p-érték ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Magas kiindulási trombocitaszám ($\geq 40 - < 50 \times 10^9/l$)				
Kategória	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopa g 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopa g 40 mg (n = 58)
Azon vizsgálati alanyok aránya, akiknek vérzés miatt nem volt szükségük trombocitátranszfúzióra vagy életmentő beavatkozásra				
Kezelésre reagáló betegek 95%-os CI^a	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
P-érték^b	< 0,0001		< 0,0001	
Azon vizsgálati alanyok aránya, akik a beavatkozás napján $\geq 50 \times 10^9/l$-es trombocitaszámot értek el				
Kezelésre reagáló betegek 95%-os CI^a	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
p-érték^b	< 0,0001		< 0,0001	
A trombocitaszám változása a kiindulási értéktől a beavatkozás napján mért értékig				
Átlag (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Medián $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
p-érték^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Kétoldalas, 95%-os konfidenciaintervallum normál közelítés alapján. b Cochran–Mantel–Haenszel-teszt. c Wilcoxon-féle rangpróba.				

A trombocitaszám mérhető megemelkedését figyelték meg idővel mindkét avatrombopag-kezelési csoportban az adagolást követő 4. naptól, ami csúcsertékét a 10-13. napokon érte el, majd a 35. napon állt vissza a kiindulási értéket megközelítő értékre (1. ábra); az átlagos trombocitaszám egyenlő vagy nagyobb volt, mint $50 \times 10^9/l$ a 17. napon (5. vizit).

1. ábra: Átlagos trombotocitaszám (+/- standard hiba) az adagolás megkezdésének napja, a kiindulási trombotocitaszámú kohorsz és a kezelési csoport szerint – ADAPT-1 és ADAPT-2 összesítve



Az avatrombopag hatásossága a különböző alcsoportokban hasonló volt az összesített III. fázisú vizsgálati populációban (ADAPT-1 és ADAPT-2). A vérzés miatt trombotocitáttranszfúziót, illetve életmentő beavatkozást nem igénylő vizsgálati alanyok aránya általában hasonló volt a különböző alcsoportokban.

Krónikus immunthrombocytopenia vizsgálatok

A Doptelet hatásosságát krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő felnőtt betegeknek egy III. fázisú, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (302-es vizsgálat) értékelték. A betegek korábban egy vagy több megelőző kezelést kaptak a krónikus immunthrombocytopeniára, és a szűrési, illetve kiindulási trombotocitaszámuk átlagosan $< 30 \times 10^9/l$ volt. A betegeket központilag stratifikálták splenectomia státuszuk, kiindulási trombotocitaszámuk (≤ 15 vagy $> 15 \times 10^9/l$), és a krónikus immunthrombocytopeniára egyidejűleg használt gyógyszerek szerint, majd 6 hónapos avatrombopag- vagy placebokezelésre randomizálták őket (2:1 arányban). A betegek napi egyszer 20 mg-os kezdő dózist kaptak, és a dózisokat ezt követően titrálták a trombotocitaválasz alapján.

Ezenkívül a betegeknek csökkenteni lehetett az egyidejűleg alkalmazott ITP-gyógyszerek dózisát, és sürgősségi kezelést kaphattak a szokásos helyi gyakorlat szerint. Minden kezelési csoportban a betegek több mint fele részesült ≥ 3 korábbi ITP-terápiában, és a placebo-t kapó betegek 29%-ánál, valamint az avatrombopaggal kezelt betegek 34%-ánál végeztek korábban splenectomiát.

Negyvenkilenc beteget randomizáltak, 32-t avatrombopag- és 17-et placebokezelésre, hasonló átlagos (SD) kiindulási trombotocitaszámmal a 2 kezelési csoportban ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ és $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Az átlagos életkor 44 év volt, 63%-uk volt nő, illetve 94%-uk kaukázusi, 4%-uk ázsiai és 2%-uk fekete bőrű. A betegek összesen 8,2%-a volt ≥ 65 éves, közülük egy beteg sem volt ≥ 75 éves. Az

expozíció átlagos időtartama 26 hét volt az avatrombopaggal kezelt betegekénél és 6 hét a placebóval kezelt betegekénél. Ebben a vizsgálatban az elsődleges hatásossági kimenetel azon hetek összesített száma volt, amikor a trombocitaszám értéke $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 6 hónapos kezelési időszak alatt sürgősségi terápia nélkül. Az avatrombopaggal kezelt betegekénél hosszabb ideig volt a trombocitaszám $\geq 50 \times 10^9/l$ sürgősségi terápia nélkül, mint azoknál, akik placebót kaptak (medián 12,4 [0, 25] vs. 0 [0, 2] hét, $p < 0,0001$) (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A trombocitaválasz heteinek összesített száma – 302-es vizsgálat

Elsődleges hatásossági kimenetel	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
A trombocitaválasz heteinek teljes száma*		
Átlag (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Medián	12,4	0,0
Min, Max	0, 25	0, 2
A Wilcoxon-féle rangpróba p-értéke	< 0,0001	

* Meghatározás szerint a trombocitaválasz heteinek összesített száma az az összes hétszám, amikor a trombocitaszám értéke $\geq 50 \times 10^9/l$ volt a 6 hónapos kezelés alatt sürgősségi terápia nélkül.

Ezenkívül az avatrombopag kezelési csoportban a betegek nagyobb arányának volt $\geq 50 \times 10^9/l$ a trombocitaszáma a 8. napon a placebóhoz képest (21/32; 66% vs. 0/17; 0,0%; 95% CI [47, 86]; $p < 0,0001$). Ugyan kevés beteg kapott kiinduláskor egyidejűleg alkalmazott ITP-gyógyszereket, az avatrombopag kezelési csoportban a betegek nagyobb arányánál csökkent az egyidejűleg alkalmazott ITP-gyógyszerek alkalmazása a kiindulástól számítva a placebocsoporthoz képest (5/15; 33% vs. 0/7; 0,0%; 95% CI [12, 62]; $p = 0,1348$).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint a Doptelet vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől a májbetegség miatt kialakult thrombocytopenia indikációkban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A plazma koncentráció-idő profilokat az avatrombopag orális adagolását követően rövid válaszidő (0,5–0,75 óra) jellemezte, a dózis beadását követő 6–8 óra elteltével bekövetkező csúcskoncentrációval. Egy egészséges önkéntesek bevonásával, többszöri dózissal végzett farmakokinetikai vizsgálatban az egyensúlyi állapotot az adagolás 5. napján érték el. Nyílt, randomizált, keresztezett, ismétlődő klinikai vizsgálatokat végeztek egészséges vizsgálati alanyoknál, hogy felmérjék, milyen hatással vannak a magas és az alacsony zsírtartalmú ételek az avatrombopag biológiai hozzáférhetőségére és farmakokinetikai variabilitására. Egyik típusú étellel való együttes alkalmazása sem befolyásolta klinikai szempontból jelentősen az avatrombopag expozíció mértékét (C_{max}), illetve időtartamát (AUC). Azonban jelentős (hosszvetőlegesen 50%-os) csökkenés volt megfigyelhető az avatrombopag AUC és C_{max} -értékeinek az egyének közötti és egyéneken belüli variabilitásában étellel való bevétel esetén (lásd 4.2 és 4.5 pont).

Étellel való kölcsönhatás

Az avatrombopag magas vagy alacsony zsírtartalmú étellel történő bevétele nem okozott klinikailag jelentős eltéréseket az avatrombopag felszívódási sebességében és mértékében. Azonban az avatrombopag magas vagy alacsony zsírtartalmú étellel való együttadása hosszvetőlegesen 50%-kal csökkentette az avatrombopag egyéni és egyének közötti farmakokinetikai variabilitását. Ezért az avatrombopagot javasolt étkezés közben bevenni (lásd 4.2 pont).

Eloszlás

Az elvégzett *in vitro* vizsgálatok alapján az avatrombopag nagymértékben kötődik a humán plazmafehérjéhez (> 96%). Az avatrombopag látszólagos megoszlási térfogata thrombocytopeniában és kónikus májbetegségben szenvedő betegeknél a populációs farmakokinetikai analízis alapján hozzávetőlegesen 180 l, és a látszólagos megoszlási térfogata krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő betegeknél hozzávetőlegesen 235 l, ami az avatrombopag nagymértékű eloszlására utal.

Biotranszformáció

Az avatrombopag oxidatív metabolizmusát elsősorban a CYP2C9 és a CYP3A4 mediálja. Az avatrombopag a p-glikoprotein (P-gp) közvetítette transzportnak a szubsztrátja, bár a trombocitaszám emelkedésében klinikailag jelentős különbségek nem várhatók az avatrombopag erős P-gp-inhibitorokkal való együttadása esetén. Az *in vitro* vizsgálatok alapján egyéb transzportfehérjék (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 és OAT3) várhatóan nem játszanak jelentős szerepet az avatrombopag eloszlásában.

7. táblázat: Gyógyszerkölesönhatások: Változások az avatrombopag farmakokinetikájában az együtt adott gyógyszer jelenlétében

Együtt adott gyógyszer*	Az avatrombopag farmakokinetikájának mértani középaránya [90%-os CI] együtt adott gyógyszerrel vagy a nélkül (nincs hatás = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Erős CYP3A-inhibitor		
Itrakonazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Közepes erősségű CYP3A- és CYP2C9-inhibitor		
Flukonazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Közepes erősségű CYP2C9- és erős CYP3A-indukálók		
Rifampin	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
P-gp-inhibitor		
Ciklosporin	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
P-gp- és közepes erősségű CYP3A-inhibitor		
Verapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* dinamikus egyensúlyi (steady state) állapotban, a ciklosporin kivételével, amelyet egyszeri dózisban alkalmaztak

Az avatrombopag hatása

Az avatrombopag *in vitro* nem gátolja a CYP1A-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C8-at, a CYP2C9-et, a CYP2C19-et, a CYP2D6-ot, a CYP2E1-et és a CYP3A-t, nem indukálja a CYP1A-t, a CYP2B6-ot, a CYP2C-t és a CYP3A-t, valamint gyengén indukálja a CYP2C8-at és a CYP2C9-et.

Az avatrombopag *in vitro* gátolja az organikus anion transzporter (OAT) 1-et és 3-at, illetve az emlő carcinoma rezisztencia fehérjét (breast cancer resistance protein, röv. BCRP), azonban az organikus anion transzporter polipeptid (OATP) 1B-t és 1B3-at, illetve az organikus kation transzporter (organic cation transporter, röv. OCT) 2-t nem.

A transzportfehérjék hatása

Az avatrombopag a P-glikoprotein (P-gp) közvetítette transzport (lásd 7. táblázat) szubsztrátja. Az avatrombopag nem szubsztrátja az OATP1B1-nek, az OATP1B3-nak, az OCT2-nek, az OAT1-nek és az OAT3-nak.

Elimináció

Az avatrombopag elsődlegesen a széklettel választódik ki. Egyszeri 20 mg-os ¹⁴C-avatrombopag-dózis egészséges férfi önkéntes vizsgálati alanyoknak való beadását követően a dózis 88%-a volt kimutatható a székletben és 6%-a a vizeletben. A széklettel kiválasztódott 88%-nyi gyógyszeranyagok 77%-át anyavegyületként (34%) és 4-hidroxi anyagcsereterméként (44%) azonosították. A plazmában az avatrombopag metabolitjai nem voltak kimutathatók.

Az avatrombopag átlagos plazma eliminációs felezési ideje (CV%) hozzávetőlegesen 19 óra (19%). Az avatrombopag-clearance átlaga (CV%) 6,9 l/h-ra (29%) becsülhető.

Linearitás

Az avatrombopag dózisarányos farmakokinetikáját figyelték meg 10 mg-os egyszeri dózisoktól (a legalacsonyabb elfogadott dózis 0,5-szöröse) 80 mg-os egyszeri dózisokig (a legmagasabb elfogadott dózis 1,3-szorosa).

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az egészséges alanyok és krónikus májbetegségük miatt thrombocytopeniás alanyok, illetve egészséges alanyok és ITP-ben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból származó avatrombopag-plazmakoncentrációk farmakokinetikai elemzésével, amely a 65 éves vagy annál idősebb vizsgálati populáció rendre 11%-át (84/787) és 4%-át (24/577) foglalta magában, azt állapították meg, hogy az életkor nem befolyásolja az avatrombopag-expozíciót (lásd 4.2 pont).

Etnikai csoportok

Az egészséges alanyok, krónikus májbetegségük miatt thrombocytopeniás alanyok és ITP-ben szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból származó avatrombopag-plazmakoncentrációk farmakokinetikai elemzése azt jelezte, hogy az avatrombopag-expozíciók a különböző vizsgált rasszoknál hasonlóak.

Vesekárosodás

A humán vizsgálatok kimutatták, hogy a vese nem elsődleges útja az avatrombopag anyavegyülete és annak metabolitjai kiválasztódásának. Az avatrombopag ismert metabolikus profilja és azon tény alapján, hogy a dózis mindössze 6%-a választódik ki a vizelettel, a vesekárosodás az avatrombopag farmakokinetikáját nagy valószínűséggel nem befolyásolja (lásd 4.2 és 4.8 pont).

Az egészséges alanyok és krónikus májbetegségük miatt thrombocytopeniás alanyok bevonásával végzett klinikai vizsgálatokból származó avatrombopag-plazmakoncentrációk farmakokinetikai elemzése azt jelezte, hogy az egészséges alanyok és az enyhétől a közepes fokúig terjedő vesekárosodásban (CrCL \geq 30 ml/perc, Cockcroft–Gault) szenvedő alanyok esetében az expozíciók hasonlóak.

Az avatrombopag farmakokinetikáját és farmakodinámiáját nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (CrCL < 30 ml/perc, Cockcroft–Gault) szenvedő betegeknél, ideértve a hemodialízist igénylő betegeket is.

Májkárosodás

Egy populációs szintű farmakokinetikai elemzésben az avatrombopag-plazmaexpozíciót értékelték ki, enyhétől a közepes fokúig terjedő májkárosodásban szenvedő betegeknél a MELD-pontszám (Model for End-Stage Liver Disease) és a Child–Turcotte–Pugh-pontszámaik alapján. Nem figyeltek meg klinikailag jelentős különbséget az avatrombopag-expozíciókban a Child–Turcotte–Pugh

pontszámokkal (tartomány = 5 - 12) és a MELD pontszámokkal (tartomány = 4 - 23) rendelkező és az egészséges alanyok között. A pivotális III. fázisú vizsgálatokban az avatrombopag plazmaexpozíciója hasonló volt a vírusos hepatitiszt követő krónikus májbetegségben (n = 242), a nem alkoholos eredetű steatohepatitisben (n = 45) és az alkoholos májbetegségben (n = 49) szenvedő betegekénél, illetve az egészséges vizsgálati alanyoknál is (n = 391). A rendelkezésre álló információk korlátozott volta miatt az avatrombopag a Child-Pugh szerinti C stádiumba sorolt betegekénél kizárólag abban az esetben alkalmazható, ha a várt előny felülmúlja a várt kockázatokat.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az avatrombopag nem stimulálja a trombocitatermelődést egereknél, patkányoknál, majmokban és kutyáknál az egyedi TPO-receptor-specifitás miatt. Ennélfogva az ezekből az állatkísérletekből származó adatok nem teljes mértékben modellezik az avatrombopag által a humán alanyoknál okozott trombocitaszám emelkedésével összefüggő lehetséges mellékhatásokat.

A nem- klinikai vizsgálatok során csak a maximális humán expozíciót jóval meghaladó expozíciónak voltak következményei, melyeknek a klinikai alkalmazás szempontjából csekély a jelentősége. Pivotális ismételt dózisos vizsgálatok szerint, az avatrombopag nagy, de az ajánlott maximális human dózis általi expozícióhoz képest biztonságos határok közötti dózisa elsődleges toxicitását a gyomorban fejt ki; ezek a hatások még a krónikus toxicitási vizsgálatokban is visszafordíthatók voltak.

Karcinogenezis

Az egereken és patkányokon végzett kétéves karcinogenitási vizsgálatok során a neuroendokrin sejtes (enterokromaffinszerű, ECL-sejtes) gyomordaganatok (carcinoidok) fordultak elő magas dózisos esetén. A toxicitási vizsgálatokban megfigyelt tartós hypergasztrinaemia miatt a gyomor-carcinoidok jelenlétét valószínűnek tekintették. A hypergasztrinaemiával összefüggő gyomor-carcinoidok jelenléte rágszálóknál általában alacsony kockázatúnak minősül, és az emberre kevésbé vonatkoztatható.

Az avatrombopag nem volt mutagén egy *in vitro* bakteriális reverz mutagenitás (AMES) vizsgálatban, illetve nem volt klasztogén egy *in vitro* humán lymphocytá kromoszóma-aberrációs vizsgálatban, valamint egy *in vivo* patkány csontvelő mikronukleus-vizsgálatban sem.

Toxicológiai és/vagy farmakológiai állatkísérletek

A négyhetes vagy hosszabb ismételt dózisos toxicitási vizsgálatokban, a kezeléssel összefüggő gyomor-laesiókat figyeltek meg egereknél, patkányoknál és cynomolgus majmokban. Ezeknél a fajoknál az avatrombopag kórszövettani elváltozásokat okozott a mirigyes gyomor fundusnyálkahártyájában, amelyet az érett parietális sejtek csökkenése mellett a glandularis epithelium degenerációja jellemez. Ez a hatás gyulladásos válasszal vagy erózióval, illetve fekélyképződéssel nem társult. A gyomor-laesiók súlyossága az avatrombopag alkalmazott dózistól és az alkalmazás időtartamától függött, és a felépülési időszakban egyértelműen reverzibilis tendenciát mutatott. A gyomor-laesiókat nem okozó dózissal történt expozíciók (AUC) minden fajnál egyaránt 3-szorostól 33-szorosig terjedően volt nagyobb, mint az ajánlott maximális human dózissal (angolul maximum recommended human dose, rövid. MRHD) történt human expozíció.

Reprodukciós és fejlődési toxicitás

Az avatrombopag nem befolyásolta a termékenységet és a korai embrionális fejlődést hím patkányoknál, a betegekénél a 60 mg-os ajánlott napi dózisonál megfigyelt AUC 22-szeresének megfelelő expozíció esetén, illetve nőstény patkányoknál a 114-szeresének megfelelő expozíció esetén.

Kiválasztódás az anyatejbe

Az izotóppal jelzett avatrombopag orális alkalmazását követően kimutatható volt a laktáló patkányok tejében. A tejben lévő avatrombopag farmakokinetikai paraméterei hasonlóak voltak a plazmában

lévőéhez, az izotóppal jelzett radioaktív avatrombopag (tej per plazma) expozíciós aránya pedig 0,94 volt.

Állatkísérletek fiatal állatoknál

Egy fiatal patkányokkal végzett 10 hetes toxikológiai vizsgálatban az avatrombopagot 20–300 mg/kg/nap dózisban adták. A legfeljebb 300 mg/kg/nap dózisok mellett nem volt megfigyelhető vizsgálati szerrel összefüggő mortalitás vagy klinikai tünetek. A gyomorban dózisfüggő degeneráció, regeneratív hyperplasia és a mirigyes epithelium atrophiaja jelentkezett 100 és 300 mg/kg/nap dózisoknál; hím patkányoknál a 100 mg/kg/nap dózisú expozíciók 14-szer nagyobbak voltak, mint a napi egyszer 60 mg-os legnagyobb ajánlott napi adagot kapó betegek AUC értéke. Az avatrombopag nem váltott ki gyomorelváltozásokat fiatal hím patkányoknál a napi egyszer 60 mg-os legnagyobb ajánlott napi adagot kapó betegek AUC értékének 7-szeresével történő expozícióknál. A nőstények veséjében fokális háttérmineralizáció előfordulási gyakoriságának növekedését figyeltek meg 300 mg/kg/nap dózis esetén (a nőstény patkányok expozíciója 50-szerese volt a humán expozíciónak a napi 60 mg-os napi dózis AUC-je alapján).

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tablettamag

Laktóz-monohidrát

Mikrokristályos cellulóz (E460(i))

Kroszpovidon (B-típusú) (E1202)

Vízmentes kolloid szilícium-dioxid (E551)

Magnézium-sztearát (E470b)

Filmbevonat

Poli(vinil-alkohol) (E1203)

Talkum (E553b)

Makrogol 3350 (E1521)

Titán-dioxid (E171)

Sárga vas-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

5 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

A buboréksomagolás (poliamiddal és poli(vinil-klorid)-dal laminált alumíniumbevonat, kinyomható alumínium és polietilén-tereftalát fóliával) 10 vagy 15 filmtablettát tartalmaz. Kartondobozonként egy darab 10 vagy 15 filmtablettát vagy két darab 15 filmtablettát tartalmazó buboréksomagolást tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. június 20

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső kartondoboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doptelet 20 mg filmtabletta

avatrombopag

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

20 mg avatrombopagot tartalmaz filmtablettánként, avatrombopag-maleát formájában.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktózt tartalmaz, további információkért lásd a betegájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta

15 db filmtabletta

30 db filmtabletta

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(ÉK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Doptelet 20 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Doptelet 20 mg tableta
avatrombopag

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Doptelet 20 mg filmtabletta avatrombopag

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Doptelet és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Doptelet szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Doptelet-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Doptelet-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Doptelet és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Doptelet egy avatrombopag nevű hatóanyagot tartalmaz. Ez a trombopoietinreceptor-agonista gyógyszerek csoportjába tartozik.

A Dopteletet krónikus májbetegségben szenvedő betegeknél alkalmazzák az alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia) kezelésére olyan egészségügyi beavatkozások előtt, amelyek során fennáll a vérzés kockázata.

A Dopteletet úgynevezett primer krónikus immuntrombocitopénia (röviden ITP) immunológiai okok miatti alacsony vérlemezkeszámmal rendelkező felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, ha az ITP korábbi kezelése (például kortikoszteroidok vagy immunglobulinok által) nem volt elég hatásos. A Doptelet a vérlemezkek számának növelésével fejt ki a hatását a vérben. A vérlemezkek olyan véralakotók, amelyeknek a véralvadásban van szerepük és ezáltal csökkentik vagy megakadályozzák a vérzést.

2. Tudnivalók a Doptelet szedése előtt

Ne szedje a Doptelet-et

- ha allergiás az avatrombopagra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére. Amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Doptelet szedésének megkezdése előtt.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Doptelet szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben:

- fennáll Önnél a vénás, illetve az artériás vérrögképződés kockázata, vagy egy családtagjánál már előfordult vérrögképződés
- más vérkeringéssel kapcsolatos, mielodiszplázias szindróma (MDS) nevű betegsége van; a Doptelet szedése ronthatja az MDS-t.

Magasabb lehet Önnél a vérrögképződés kockázata, amennyiben Ön időskorú, vagy amennyiben Ön:

- hosszú ideje ágyhoz kötött
- daganatos betegségben szenved
- fogamzásgátló gyógyszert szed, vagy hormonpótló kezelésben részesül
- nemrégiben műtéten esett át vagy megsérült
- erősen túlsúlyos
- dohányzik
- előrehaladott krónikus májbetegségben szenved.

Ha a fentiek közül bármelyik igaz Önre, illetve amennyiben bizonytalan, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a Doptelet szedésének megkezdése előtt.

Vérvizsgálatok a vérlemezkeszám meghatározására

Ha abbahagyja a Doptelet szedését, vérlemezkeszáma a kezelés előtti szintre vagy még alacsonyabb szintre csökkenhet, ami a vérzés kockázatával járhat. Ez napokon belül jelentkezhet. Vérlemezkeszámát figyelemmel fogják kísérni, és kezelőorvosa megbeszéli Önnel a megfelelő óvintézkedéseket.

Csontvelővizsgálatok

Azoknál, akiknek csontvelőproblémáik vannak, a Doptelethez hasonló gyógyszerek súlyosbíthatják a problémákat. A csontvelőeltérések jelei a vérvizsgálati eredmények eltréréseiben mutatkozhatnak meg. A Doptelet-kezelés ideje alatt kezelőorvosa olyan vizsgálatot is végezhet, mellyel közvetlenül ellenőrzi az Ön csontvelőjét.

Gyermekek és serdülők

A Doptelet-et 18 év alattiak nem szedhetik. A gyógyszer biztonságossága és hatásossága ebben a korcsoportban nem ismert.

Egyéb gyógyszerek és a Doptelet

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Ha más gyógyszereket is szed az ITP kezelésére, a Doptelet szedése alatt előfordulhat, hogy csökkenteni kell azok adagját, vagy abba kell hagyni azok szedését.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. A Doptelet alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Amennyiben Ön szoptat, kérje kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát, mielőtt elkezdi szedni a Dopteletet. Ez a gyógyszer kiválasztódhat az anyatejbe. Kezelőorvosa segít Önnek eldönteni, hogy a szoptatás előnyei felülmúlják-e az ebből fakadó kockázatot az Ön gyermekére nézve a szoptatás ideje alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Doptelet várhatóan nem befolyásolja a gépjárművezetéshez, kerékpározáshoz, szerszámok, illetve gépek használatához szükséges képességeket.

A Doptelet laktózt tartalmaz

A Doptelet laktózt (egyfajta cukrot) tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Doptelet-et?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ha krónikus májbetegségben szenved és alacsony a vérlemezkeszáma, a gyógyszereszedést úgy kell időzítenie, hogy a szükséges beavatkozásra az utolsó Doptelet-adag után 5-8 nappal kerüljön sor Önnél.

Ha krónikus immuntrombocitopéniában szenved, kezelőorvosa elmondja Önnek, mennyi Dopteletet szedjen és milyen gyakran.

A készítmény ajánlott adagja

Ha krónikus májbetegsége van és invazív beavatkozás elvégzésére van előjegyezve

- A Doptelet 20 mg-os tablettá formájában kapható. Szokásos javasolt napi adagja 40 mg (2 tablettá) vagy 60 mg (3 tablettá) 5 egymást követő napon.
- Az Ön adagja a vérlemezkeszámától függ.
- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy hány tablettát kell bevennie és mikor.

Ha krónikus immuntrombocytopeniája van

- A szokásos javasolt kezdő adag 20 mg (1 tablettá) naponta. Ha bizonyos egyéb gyógyszereket szed, előfordulhat, hogy ettől eltérő kezdő adagra lesz szüksége.
- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy hány tablettát kell bevennie és mikor.
- Kezelőorvosa rendszeresen figyelemmel kíséri vérlemezkeszámát, és adagját szükség szerint módosítja.

A gyógyszer szedése

- Minden nap, amikor a Doptelet-et szedi, ugyanabban az időpontban, étkezés közben, egészben nyelje le a tablettát.

Ha krónikus májbetegsége van és alacsony a vérlemezkeszáma

- A Doptelet szedését a tervezett orvosi beavatkozás előtt 10–13 nappal kezdje el.
- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy hány tablettát kell bevennie és mikor.

Ha krónikus immuntrombocitopéniája van

- Kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tájékoztatja Önt, hogy hány tablettát kell bevennie és mikor.

Ha az előírtnál több Doptelet-et vett be

- Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez!

Ha elfelejtette bevenni a Doptelet-et

- Amint eszébe jut, vegye be a kihagyott adagot, majd a szokásos időben vegye be a következő adagját.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Doptelet szedését

A Doptelet-et a kezelőorvosa által meghatározott ideig szedje. Ne hagyja abba a Doptelet szedését, csak ha orvosa ezt javasolja.

Ha bármilyen kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét, amennyiben a következő mellékhatások bármelyikét észleli.

A Doptelet-kezeléssel összefüggésben az alábbi mellékhatásokról számoltak be krónikus májbetegségben szenvedő felnőtt betegek körében:

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- fáradtság

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- alacsony vörösvérsejtszám (vérszegénység)
- vérrög a kapuvénában (a bélből a májba vért szállító véredény), ami gyomortáji fájdalmat és duzzanatot okoz
- csontfájdalom
- izomfájdalmak
- láz

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság)

- allergiás reakciók, ide tartozik a megduzzadt arc, megduzzadt nyelv, valamint bőrelváltozások, például kiütés és viszketés

A Doptelet-kezeléssel összefüggésben az alábbi mellékhatásokról számoltak be primer krónikus immunthrombocytopeniában szenvedő felnőtt betegek körében:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- fáradtság
- fejfájás

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hátfájás, izomfájdalom, ízületi fájdalom, kar- vagy lábfájás
- kellemetlenség vagy fájdalom a csontokban, izmokban, ínszalagokban, ínokban és idegekben
- émelygés (hányinger), hasmenés, hányás, hasi fájdalom, emésztőrendszeri szelek/gázok
- szédülés, kellemetlen érzés a fejben, migrén
- étvágycsökkenés
- gyengeség
- orrvérzés
- bőrkkiütés, viszketés, akné, vörös foltok a bőrön
- bizsergés, szúrás vagy zsibbadás, úgynevezett „túszúrásérzés”
- lépmegnagyobbodás
- légszomj
- emelkedett vérnyomás
- véraláfutásra vagy vérzésre való hajlam (alacsony vérlemezkesszám)

Gyakori mellékhatások, melyek a vérvizsgálati eredményekben is megmutatkozhatnak

- emelkedett zsírsavszintek (koleszterin, trigliceridek)
- emelkedett vagy csökkent vércukorszint (glükóz)
- emelkedett májenzimszint (glutamát-piruvát-transzamináz)
- emelkedett laktát-dehidrogenáz-szint
- emelkedett gasztrinszint
- csökkent vörösvértestszám (vérszegénység)
- emelkedett vagy csökkent vérlemezkeszám

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

- véna vörösödése, duzzanata és fájdalma vérrög miatt
- az egyik láb fájdalma, duzzanata és nyomásérzékenysége (általában a vádliban), és meleg bőr az érintett területen (mélyvénában lévő vérrög jelei)
- vérrögök az agyból vért szállító vénákban
- az erek szűkülete (érösszehúzódás)
- hirtelen légszomj, különösen amikor éles mellkasi fájdalommal és/vagy szapora légvétellel társul, amelyek a tüdőben kialakuló vérrög jelei lehetnek
- a máj vérellátásáért felelős véna elzáródása vagy szűkülete
- sztrók vagy mini-sztrók
- szívroham
- szabálytalan szívverés
- aranyér
- végbélvéna-tágulat
- gyulladás (duzzanat) és fertőzés az orrban, az orrmelléküregekben, a torokban, a mandulákon vagy a középfülben (felső légúti fertőzés)
- csontvelő-hegesedés
- víz- vagy testnedvvesztés (kiszáradás)
- fokozott étvágy, éhség
- hangulatingadozások
- rendellenes gondolkodás
- ízérezésvizsgálat, szaglász-, hallász- látásváltozások
- szemproblémák, köztük irritáció, kellemetlenség, viszketés, duzzanat, könnyezés, fényérzékenység, homályos látás, látásromlás, látásvesztés
- fülfájás
- a mindennapi hangokkal szembeni fokozott érzékenység
- vérköpés
- orrdugulás
- hasi fájdalom, kellemetlenség vagy duzzanat
- székrekedés
- bőfödés
- savas reflux
- égő vagy szúró érzés a szájban
- zsibbadás a szájban, nyelvduzzanat, nyelvproblémák
- zsibbadás
- hajhullás
- furunkulus (kelés)
- bőrszárazság
- sötétlila foltok a bőrön (vérszivárgás az erekből, véraláfutás)
- fokozott izzadás
- bőrszínváltozások
- viszkető bőrkiütés
- bőrirritáció
- ízületi rendellenesség
- izomgörcsök, izomgyengeség

- vér a vizeletben
- erős menstruációs vérzés
- mellbimbófájdalom
- mellkasi fájdalom
- fájdalom
- láb- vagy kardagadás

Nem gyakori mellékhatások, melyek a vérvizsgálati eredményekben is megmutatkozhatnak

- baktériumok a vérben
- emelkedett fehérvérsejtszám
- csökkent vasszint a vérben
- emelkedett májenzimszint (glutamát-oxálacetát transzamináz), májfunkciós vizsgálati eltérések

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg a gyakoriság)

- allergiás reakciók, ide tartozik a megduzzadt arc, megduzzadt nyelv, valamint bőrelváltozások, például kiütés és viszketés

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Dopteletet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és az egyes buboréksomagolásokon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Doptelet?

- A készítmény hatóanyaga az avatrombopag, 20 mg avatrombopagot tartalmaz filmtablettánként avatrombopag-maleát formájában.
- Egyéb összetevők:
Tablettamag: laktóz-monohidrát (lásd 2. pont, „A Doptelet laktózt tartalmaz”); mikrokristályos cellulóz [E460(i)]; kroszpovidon (B-típusú) [E1202]; vízmentes koloid, szilícium-dioxid [E551]; magnézium-sztearát [E470b].
Filmbevonat: poli(vinil-alkohol) [E1203]; talkum [E553b]; makrogol 3350 [E1521]; titán-dioxid [E171]; sárga vas-oxid [E172].

Milyen a Doptelet külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Doptelet 20 mg filmtabletta világossárga, kerek, felső és alsó oldalán lekerekített, egyik oldalán „AVA”, másik oldalán „20” mélynyomású bevéséssel.

A tabletták egy vagy két alumínium buborécsomagolást tartalmazó kartondobozban kaphatók. A buborécsomagolás 10 vagy 15 tablettát tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <http://www.ema.europa.eu> található.