

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doptelet 20 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra avatrombopago maleato kiekis, atitinkantis 20 mg avatrombopago.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 120,8 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Blyškiai geltona, apvali, abipus išgaubta, plėvele dengta 7,6 mm tabletė, kurios vienoje pusėje įspausta „AVA“, o kitoje – „20“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Doptelet skirtas lėtine kepenų liga sergančių pacientų, kuriems planuojama atlikti invazinę procedūrą, sunkiai trombocitopenijai gydyti.

Doptelet skirtas pirmine lėtine imunine trombocitopenija (ITP) sergantiems suaugusiems pacientams, kurių liga atspari kitokiems gydymo būdams (pvz., kortikosteroidams, imunoglobulinams), gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, kuris turi patirties gydant kraujų ligas. Doptelet reikia vartoti tuo pačiu paros metu (pvz., ryte arba vakare) su maistu, net jei dozė vartojama rečiau negu kartą per parą.

Lėtine kepenų liga

Prieš pradėdant gydymą Doptelet ir procedūros atlikimo dieną reikia nustatyti trombocitų skaičių, kad būtų užtikrintas tinkamas trombocitų skaičiaus padidėjimas ir kad netikėtai daug nepadidėtų trombocitų skaičius pacientų populiacijose, nurodytose 4.4 ir 4.5 skyriuose.

Rekomenduojama avatrombopago paros dozė yra pagrįsta paciento trombocitų skaičiumi (žr. 1 lentelę). Vartoti reikia pradėti likus 10–13 dienų iki planuojamos procedūros. Pacientui procedūra turi būti atliekama 5–8 dienos po paskutinės avatrombopago dozės.

1 lentelė. Rekomenduojama avatrombopago paros dozė

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Vienkartinė paros dozė	Vartojimo trukmė
< 40	60 mg (trys 20 mg tabletės)	5 dienos
≥ 40 –< 50	40 mg (dvi 20 mg tabletės)	5 dienos

Gydymo trukmė

Kadangi nepakanka informacijos, avatrombopago negalima vartoti ilgiau nei 5 dienas.

Praleistos dozės

Praleidus dozę, ją reikia išgerti iš karto prisiminus. Negalima vartoti dviejų dozių, norint kompensuoti praleistą dozę. Kitą dozę reikia suvartoti įprastu laiku kitą dieną.

Lėtinė imuninė trombocitopenija

Reikia vartoti mažiausią Doptelet dozę, kuri būtina norint pasiekti ir palaikyti $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičių, kuris būtinas kraujavimo rizikai sumažinti. Avatrombopago negalima vartoti, norint normalizuoti trombocitų skaičių. Klinikinių tyrimų metu, pradėjus gydyti avatrombopagu, trombocitų skaičius paprastai padidėdavo per 1 savaitę ir nutraukus gydymą vėl sumažėdavo per 1-2 savaites.

Pradinis dozavimo režimas

Rekomenduojama pradinė Doptelet dozė yra 20 mg (1 tabletė) kartą per parą su maistu.

Stebėjimas ir dozės koregavimas

Pradėjus gydymą, reikia bent kartą per savaitę įvertinti trombocitų skaičių, kol bus pasiektas stabilus $\geq 50 \times 10^9/l$ ir $\leq 150 \times 10^9/l$ rodiklis. Pirmąsias gydymo savaites tais atvejais, kai pacientams avatrombopago skiriama tik kartą arba du kartus per savaitę, reikia tirti trombocitų skaičių du kartus per savaitę. Taip pat du kartus per savaitę reikia tirti po dozės koregavimo gydymo metu.

Kadangi pirmąsias gydymo savaites kyla rizika, kad trombocitų skaičius padidės virš $400 \times 10^9/l$, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia trombocitozės požymių arba simptomų. Kai bus pasiektas stabilus trombocitų skaičius, tirkite trombocitų skaičių bent kas mėnesį. Nutraukus gydymą avatrombopagu, trombocitų skaičių reikia tirti kas savaitę ne mažiau kaip 4 savaites.

Dozės koregavimas (žr. 2 lentelę ir 3 lentelę) yra pagrįstas trombocitų skaičiaus pokyčiais, reaguojant į gydymą. Negalima viršyti 40 mg (2 tablečių) paros dozės.

2 lentelė. Avatrombopago dozės koregavimas pacientams, sergantiems pirmine lėtine imunine trombocitopenija

Trombocitų skaičius ($\times 10^9/l$)	Dozės koregavimas arba veiksmai
< 50 po ne mažiau kaip 2 savaičių gydymo avatrombopagu	<ul style="list-style-type: none"> • Padidinkite <i>dozę vienu lygmeniu</i> pagal 3 lentelę. • Palaukite 2 savaites, kad galėtumėte įvertinti šio režimo poveikį ir paskui koreguoti dozę.
> 150 ir ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Sumažinkite <i>dozę vienu lygmeniu</i> pagal 3 lentelę. • Palaukite 2 savaites, kad galėtumėte įvertinti šio režimo poveikį ir paskui koreguoti dozę.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Laikinai sustabdykite gydymą avatrombopagu. • Padidinkite trombocitų skaičiaus tyrimų dažnį iki dviejų kartų per savaitę. • Kai trombocitų skaičius taps mažesnis kaip $100 \times 10^9/l$, sumažinę <i>dozę vienu lygmeniu</i> pagal 3 lentelę, vėl pradėkite gydymą.
< 50 po 4 savaičių gydymo avatrombopagu, skiriant po 40 mg kartą per parą	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite gydymą avatrombopagu.
> 250 po 2 savaičių gydymo avatrombopagu, skiriant po 20 mg kartą per savaitę	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukite gydymą avatrombopagu.

3 lentelė. Avatrombopago dozių lygmenys, taikomi titruojant dozes pacientams, sergantiems pirmine lėtine imunine trombocitopenija

Dozė[‡]	Dozės lygmuo
Po 40 mg kartą per parą	6
Po 40 mg tris kartus per savaitę <i>IR</i> po 20 mg keturias likusias kiekvienos savaitės dienas	5
Po 20 mg kartą per parą*	4
Po 20 mg tris kartus per savaitę	3
Po 20 mg du kartus per savaitę <i>ARBA</i> po 40 mg kartą per savaitę	2
Po 20 mg kartą per savaitę	1

* Pradinis dozavimo režimas taikomas visiems pacientams, išskyrus vartojančius *vidutinio stiprumo arba stiprius dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 arba vien CYP2C9 induktorius* arba *vidutinio stiprumo arba stiprius dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 arba vien CYP2C9 inhibitorius*.

[‡] Pacientai, vartojantys avatrombopagą rečiau negu kartą per parą, kiekvieną savaitę turi jį vartoti nekintama tvarka.

3 dozės lygmuo: tris dienas per savaitę ne paeiliui, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį.

2 dozės lygmuo: dvi dienas per savaitę ne paeiliui, pvz., pirmadienį ir penktadienį.

1 dozės lygmuo: tą pačią dieną kiekvieną savaitę, pvz., pirmadienį.

Jei pacientai praleido avatrombopago dozę, prisiminę ją turi kuo greičiau suvartoti. Pacientams negalima vienu metu vartoti dviejų dozių norint kompensuoti praleistą dozę, kitą dozę jie turi vartoti pagal numatytą dozavimo režimą.

Avatrombopago galima skirti papildant kitus vaistinius preparatus nuo ITP. Jei avatrombopagas derinamas su kitais vaistiniais preparatais, vartojamais pirminei ITP gydyti, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad būtų išvengta šio skaičiaus pokyčių už rekomenduojamų ribų, ir nustatyti, ar reikia mažinti kurio nors vaistinio preparato dozę.

Gydymo nutraukimas

Jei, vartojant didžiausią 40 mg dozę kartą per parą, po 4 savaitių trombocitų skaičius nepadidėja iki $\geq 50 \times 10^9/l$, gydymą avatrombopagu reikia nutraukti. Jei, vartojant 20 mg dozę kartą per savaitę, po 2 savaitių trombocitų skaičius yra didesnis kaip $250 \times 10^9/l$, gydymą Doptelet reikia nutraukti.

Lėtine imunine trombocitopenija sergantiems pacientams rekomenduojamas dozavimas, kai kartu vartojama vidutinio stiprumo arba stiprių dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 arba vien CYP2C9 induktorių arba inhibitorių

Lėtine imunine trombocitopenija sergantiems pacientams, kartu vartojantiems kitų vaistinių preparatų, rekomenduojamos pradinės avatrombopago dozės nurodytos 4 lentelėje.

4 lentelė. Pirminė lėtine imunine trombocitopenija sergantiems pacientams rekomenduojamos pradinės avatrombopago dozės, atsižvelgiant į kartu vartojamus vaistinius preparatus

Kartu vartojami vaistiniai preparatai	Rekomenduojama pradinė dozė
Vidutinio stiprumo arba stiprūs dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 arba vien CYP2C9 inhibitoriai (pvz., flukonazolas)	Po 20 mg (1 tabletę) tris kartus per savaitę
Vidutinio stiprumo arba stiprūs dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 arba vien CYP2C9 induktoriai (pvz., rifampicinas, enzalutamidas)	Po 40 mg (2 tabletes) kartą per parą

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų ir vyresniems pacientams dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Avatrombopagas neišskiriamas per inkstus, todėl pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia. Avatrombopago poveikis pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, netirtas (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (*Child-Pugh* A klasė) arba vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* B klasė) kepenų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia.

Kadangi nepakanka informacijos, avatrombopago saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child Pugh* C klasė, *MELD* balas > 24), nenustatytas (žr. 4.4 skyrių). Šiems pacientams dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydymą avatrombopagu galima pradėti tik tuo atveju, jei tikėtina nauda yra didesnė už tikėtiną riziką (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Gretutinės medicininės būklės

Kadangi informacijos nepakanka arba jos nėra, avatrombopago saugumas ir veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine ITP ir žmogaus imunodeficito virusu [ŽIV], hepatito C virusu [HCV] arba tiriamiesiems, sergantiems žinoma sisteminė raudonąja vilklige, ūminiu hepatitu, aktyviu lėtiniu hepatitu, kepenų ciroze, limfoproliferacine liga, mieloproliferaciniais sutrikimais, leukemija, mielodisplazija (MDS), tuo pat metu pasireiškiančia piktybine liga ir reikšminga širdies ir kraujagyslių liga (pvz., kai yra III/IV laipsnio stazinis širdies nepakankamumas, prieširdžių virpėjimas, būklė po vainikinių arterijų šuntavimo arba stentavimo), neištirti.

Vaikų populiacija

Avatrombopago saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirtas. Duomenų nėra.

CYP2C9 polimorfizmai su susilpnėjusia funkcija

Pacientams, kuriems yra CYP2C9*2 ir CYP2C9*3 polimorfizmų su susilpnėjusia funkcija, gali padidėti avatrombopago ekspozicija. Sveikų tiriamųjų (n = 2), kurie buvo homozigotiniai šių mutacijų atžvilgiu (silpnas metabolizmas), organizme ekspozicija buvo maždaug 2 kartus didesnė, palyginti su tiriamaisiais, kuriems buvo laukinio tipo CYP2C9.

Vartojimo metodas

Doptelet yra skirtas vartoti per burną ir tabletės turi būti vartojamos kartu su maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas avatrombopagai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Tromboziniai / tromboemboliniai reiškiniai

Pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga, yra didesnė tromboembolinių reiškinų rizika. Vartų venos trombozės atvejai buvo dažniau nustatyti lėtine kepenų liga sergantiems pacientams, kurių trombocitų skaičius buvo $> 200 \times 10^9/l$ ir vartojantiems trombopoetino receptorių agonistą (žr. 4.8 skyrių). Lėtine imunine trombocitopenija sergančių pacientų grupėje tromboemboliniai reiškiniai (arterijų arba venų) pasireiškė 7 % (9/128) avatrombopagą vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių).

Doptelet poveikis pacientams, kuriems anksčiau yra buvę tromboembolinių reiškinų, netirtas. Reikia apsvarstyti galimą padidėjusią trombozės riziką, kai Doptelet skiriama pacientams, kuriems yra nustatyta tromboembolijos rizikos veiksnių, įskaitant (be kitų) genetines protrombozines būkles (V Leideno faktoriaus, protrombino 20210A, antitrombino trūkumas arba baltymų C arba S trūkumas), vyresnį amžių, pacientų patiriamą ilgalaikę imobilizaciją, piktybinius navikus, kontraceptikų vartojimą ir pakeičiamąją hormonų terapiją, chirurgines operacijas ir (arba) traumas, nutukimą ir rūkymą. Doptelet negalima skirti pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga arba lėtine imunine trombocitopenija, norint normalizuoti trombocitų skaičių.

QTc pailgėjimas, kartu vartojant kitų vaistinių preparatų

Esant ekspozicijai, panašiai į tą, kuri pasiekama vartojant 40 mg ir 60 mg dozes, Doptelet kliniškai reikšmingai neilgino QT intervalo. Remiantis jungtiniais klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtine kepenų liga sergantys pacientai, duomenimis, taikant didžiausių rekomenduojamų terapinių dozių režimą, > 20 ms vidutinio QTc pailgėjimo poveikio nesitikima. Vis dėlto, Doptelet vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 inhibitoriais arba kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP2C9 inhibitoriais, reikia imtis atsargumo priemonių, nes šie vaistiniai preparatai gali didinti avatrombopago ekspoziciją. Taip pat reikia imtis atsargumo priemonių vartojant pacientams, kuriems yra CYP2C9 polimorfizmų su susilpnėjusia funkcija, nes jie gali didinti avatrombopago ekspoziciją.

Pasikartojanti trombocitopenija ir kraujavimas, kurie pasireiškia lėtine imunine trombocitopenija sergantiems pacientams nutraukus gydymą

Tikėtina, kad ITP sergantiems pacientams, nutraukus gydymą avatrombopagu, pasikartos trombocitopenija. Nutraukus gydymą avatrombopagu, trombocitų skaičius daugumai pacientų per 2 savaites grįžta į pradinį lygį, tai padidina kraujavimo riziką ir kai kuriais atvejais gali sukelti kraujavimą. Kraujavimo rizika padidėja, jei nutraukiant gydymą avatrombopagu vartojama antikoagulantų arba antitrombocitinių vaistinių preparatų. Nutraukus gydymą avatrombopagu, reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nesumažėja trombocitų skaičius, ir taikyti medicinines priemones, kad būtų išvengta kraujavimo. Jei nutraukiamas gydymas avatrombopagu, rekomenduojama atnaujinti ITP gydymą pagal esamas gydymo gaires. Papildomos medicininės priemonės gali būti gydymo

antikoagulantais ir (arba) antitrombocitiniais vaistiniais preparatais nutraukimas, krešėjimą slopinančio poveikio panaikinimas arba gydymas trombocitų preparatais.

Padidėjęs retikulino kiekis kaulų čiulpuose

Tikėtina, kad dėl trombopoetino (TPO) receptorių stimuliavimo kaulų čiulpuose padidėja retikulino kiekis, todėl juose padaugėja megakariocitų ir dėl to gali atsipalaiduoti citokinai. Padidėjusį retikulino kiekį galima įtarti pagal periferinio kraujo ląstelių morfologinius pokyčius ir nustatyti atlikus kaulų čiulpų biopsiją. Todėl prieš skiriant gydymą avatrombopagu ir šio gydymo metu rekomenduojama įvertinti, ar nėra ląstelių morfologinių pokyčių, atliekant periferinio kraujo tepinėlio tyrimą ir bendrą kraujo tyrimą (BKT).

Jei nustatoma, kad sumažėjo vaistinio preparato veiksmingumas ir randama pokyčių paciento periferinio kraujo tepinėlyje, reikia nutraukti gydymą avatrombopagu, atlikti medicininę apžiūrą ir apsvarstyti, ar neverta atlikti kaulų čiulpų biopsijos, kartu taikant tinkamą retikulino dažymo metodą. Jei įmanoma, reikia palyginti ankstesnės kaulų čiulpų biopsijos duomenis. Jei vaistinio preparato veiksmingumas išlieka ir randama pokyčių paciento periferinio kraujo tepinėlyje, gydytojas turi tinkamai įvertinti klinikinę situaciją, įskaitant svarstymą dėl kaulų čiulpų biopsijos, ir pakartotinai įvertinti avatrombopago naudos ir rizikos santykį bei kitas ITP gydymo galimybes.

Esamo mielodisplazinio sindromo (MDS) progresavimas

Doptelet veiksmingumas ir saugumas, gydant dėl MDS atsiradusią trombocitopeniją, neiširti. Dėl MDS atsiradusios trombocitopenijos gydymui ne klinikinių tyrimų metu Doptelet vartoti negalima.

Teoriškai svarstoma, kad trombopoetino receptoriaus (TPO-R) agonistai gali skatinti esamų piktybinių kraujo ligų, tokių kaip MDS, progresavimą. TPO-R agonistai yra augimo faktoriai, kurie sukelia trombocitų pirmtakų ekspansiją, diferenciaciją ir trombocitų gamybą. TPO-R daugiausia randama mieloidinės linijos ląstelių paviršiuje. Svarstoma, kad TPO-R agonistai gali skatinti esamų piktybinių kraujo ligų, tokių kaip MDS, progresavimą.

Suaugusiems ir senyvo amžiaus pacientams ITP diagnozė turi būti patvirtinta, atmetus kitas kliniškes būkles, kurioms būdinga trombocitopenija, ypač svarbu atmesti MDS diagnozę. Ligos ir gydymo laikotarpiu reikia apsvarstyti, ar neverta atlikti kaulų čiulpų aspiracijos ir biopsijos, ypač vyresniems kaip 60 metų pacientams, ir tiems, kuriems nustatoma sisteminių simptomų arba patologijos požymių, tokių kaip padidėjęs blastinių ląstelių kiekis periferiniame kraujyje.

Sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Nepakanka informacijos apie avatrombopago vartojimą pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (*Child-Pugh C* klasė, *MELD* balas > 24). Avatrombopagą tokiems pacientams galima vartoti tik tuo atveju, jei tikėtina nauda yra didesnė už tikėtiną riziką (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, reikia padėti pagal klinikinę praktiką, atidžiai stebint dėl ankstyvųjų pablogėjusios ar naujai pasireiškiančios hepatinės encefalopatijos, ascito ir trombozės ar kraujavimo polinkio požymių, pagal poreikį tikrinant kepenų funkcijos tyrimų, krešėjimo būklės įvertinimo tyrimų ir vartų kraujagyslių vaizdinių tyrimų rezultatus.

Pacientai, sergantys C klasės pagal *Child-Pugh* kepenų liga ir prieš invazinę procedūrą vartojantys avatrombopagą, turi būti įvertinti dieną, kai atliekama procedūra dėl netikėtai didelio trombocitų skaičiaus padidėjimo.

Vartojimas pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga ir kuriems atliekamos invazinės procedūros

Gydymo Doptelet tikslas yra padidinti trombocitų skaičių. Nors yra tikėtina, kad kitoms procedūroms, kurios nebuvo konkrečiai įtrauktos į klinikinius tyrimus, naudos ir rizikos santykio pobūdis turėtų būti panašus, avatrombopago veiksmingumas ir saugumas atliekant dideles operacijas, tokias kaip

laparotomija, torakotomija, atvira širdies operacija, kraniotomija ar organų pašalinimas, nebuvo nustatyti.

Lėtine kepenų liga sergančių pacientų, kuriems atliekamos invazinės procedūros, pakartotinis gydymas

Nepakanka informacijos apie avatrombopago vartojimą pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti avatrombopagu.

Vartojimas kartu su interferono preparatais

Yra žinoma, kad interferono preparatai mažina trombocitų skaičių, todėl reikia atsižvelgti į tai, kai avatrombopagas vartojamas kartu su interferono preparatais.

Laktozė

Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

P-gp inhibitoriai

Avatrombopagą vartojant kartu su P-gp inhibitoriais, sukelti ekspozicijos pokyčiai, kurie nebuvo kliniškai reikšmingi. Dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

CYP3A4 / 5 ir CYP2C9 inhibitoriai

Avatrombopagą vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 / 5 ir CYP2C9 dvigubo poveikio inhibitoriais (pvz., flukonazolu), padidėja avatrombopago ekspozicija. Tikėtina, kad avatrombopagą vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP2C9 inhibitoriais, padidėja avatrombopago ekspozicija.

Lėtine kepenų liga

Nesitikima, kad avatrombopago ekspozicijos padidėjimas turės kliniškai reikšmingą poveikį trombocitų skaičiui dėl 5 dienų gydymo trukmės, todėl dozės koreguoti nerekomenduojama. Tačiau šie pacientai turi būti įvertinti dieną, kai atliekama procedūra, dėl netikėtai didelio trombocitų skaičius padidėjimo (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Lėtine imuninė trombocitopenija

Kai kartu vartojama vidutinio stiprumo arba stiprių dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 inhibitorių, reikia skirti mažesnę pradinę avatrombopago dozę (žr. 4 lentelę ir 4.2 skyrių). Taip pat reikia apsvarstyti mažesnės pradinės dozės skyrimą pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo arba stiprių CYP2C9 inhibitorių.

Pacientams, vartojantiems avatrombopago ir pradedantiems vartoti vidutinio stiprumo arba stiprių dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 inhibitorių arba vidutinio stiprumo arba stiprių CYP2C9 inhibitorių, reikia stebėti trombocitų skaičių ir, jei reikia, koreguoti avatrombopago dozę (žr. 2 lentelę, 3 lentelę ir 4.2 skyrių).

CYP3A4 / 5 ir CYP2C9 induktoriai

Kartu vartojant vidutinio stiprumo arba stiprių CYP3A4/5 ir CYP2C9 dvigubo poveikio induktorių (pvz., rifampicino, enzalutamido) sumažėja avatrombopago ekspozicija ir dėl to gali sumažėti

trombocitų skaičius. Tikėtina, kad avatrombopagą vartojant kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP2C9 induktoriais, sumažėja avatrombopago ekspozicija.

Lėtinė kepenų liga

Nesitikima, kad avatrombopago ekspozicijos sumažėjimas turės kliniškai reikšmingą poveikį trombocitų skaičiui dėl 5 dienų gydymo trukmės. Dozės koreguoti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Lėtinė imuninė trombocitopenija

Kai kartu vartojama vidutinio stiprumo arba stiprių dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 induktorių, reikia padidinti rekomenduojamą pradinę Doptelet dozę (žr. 4 lentelę ir 4.2 skyrių). Taip pat reikia apsvarstyti didesnės pradinės dozės skyrimą pacientams, vartojantiems vidutinio stiprumo arba stiprų CYP2C9 induktorių.

Pacientams, vartojantiems avatrombopago ir pradedantiems vartoti vidutinio stiprumo arba stiprių dvigubo poveikio CYP2C9 ir CYP3A4/5 induktorių arba vidutinio stiprumo arba stiprių CYP2C9 induktorių, reikia dažnai tirti trombocitų skaičių ir, jei reikia, koreguoti dozę (žr. 2 lentelę, 3 lentelę ir 4.2 skyrių).

Vaistiniai preparatai, vartojami ITP gydyti

ITP gydyti vartojami vaistiniai preparatai, kurie klinikinių tyrimų metu buvo derinami su avatrombopagu, buvo kortikosteroidai, danazolas, dapsonas ir intraveninis imunoglobulinas (IVIg). Jei avatrombopagas derinamas su kitais vaistiniais preparatais, vartojamais ITP gydyti, reikia stebėti trombocitų skaičių, kad būtų išvengta šio skaičiaus pokyčių už rekomenduojamų ribų.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie avatrombopago vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka. Nepakanka tyrimų su gyvūnais, kad būtų galima nustatyti toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Doptelet nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingoms moterims, kurios nenaudoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Nėra duomenų apie avatrombopago buvimą motinos piene, poveikį krūtimi maitinamam vaikui ar poveikį pieno gamybai. Nežinoma, ar avatrombopagas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną. Avatrombopago rasta žindančių žiurkių piene, žr. 5.3 skyrių. Pavojaus žindomam naujagimiui/kūdikui negalima atmesti. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti arba susilaikyti nuo gydymo Doptelet.

Vaisingumas

Avatrombopago poveikis žmogaus vaisingumui nenustatytas, ir rizikos negalima atmesti. Atliekant tyrimus su gyvūnais, avatrombopagas neturėjo poveikio žiurkių patinų ir patelių vaisingumui ar ankstyvajai embriogenezei (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Doptelet gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Lėtinė kepenų liga

Avatrombopago saugumas buvo įvertintas dviejuose atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose tyrimuose, ADAPT-1 ir ADAPT-2, kuriuose 430 pacientų, sergančių lėtine kepenų liga ir trombocitopenija, vartojo arba avatrombopagą (n = 274), arba placebo (n = 156), ir vieną kartą po dozės suvartojimo buvo įvertintas saugumas.

Lėtinė imuninė trombocitopenija

Avatrombopago saugumas buvo įvertintas trijuose kontroliuojamuose tyrimuose ir viename nekontroliuojamame tyrime, kuriuose dalyvavo 161 pacientas, sergantis lėtine imunine trombocitopenija. Jungtiniai šių keturių tyrimų saugumo duomenys apima 128 pacientus, kurių avatrombopago vartojimo trukmės mediana buvo 29 savaitės.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos klasifikuojamos pagal teiktiną terminą ir organų sistemų klases bei dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Lėtinės kepenų ligos tyrimo populiacija

Organų sistemų klasė (MedDRA terminologija*)	Dažnas	Nedažnas	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		Anemija	
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Kraujagyslių sutrikimai		Vartų venos trombozė	
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		Kaulų skausmas Mialgija	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Nuovargis	Karščiavimas	

* Medicinos terminų žodynas reguliavimo veiklai (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) 19.1 versija.

Lėtinės pirminės imuninės trombocitopenijos tyrimo populiacija

Organų sistemos klasė MedDRA terminologija*	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Nedažnas	Furunkulas, septinis tromboflebitas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai)	Nedažnas	Mielofibrozę
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Dažnas	Trombocitopenija, anemija, splenomegalija
	Nedažnas	Leukocitozė
Imuninės sistemos sutrikimai	Dažnis nežinomas	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Dažnas	Hiperlipidemija, sumažėjęs apetitas
	Nedažnas	Dehidratacija, hipertrigliceridemija, padidėjęs apetitas, geležies stoka
Psichikos sutrikimai	Nedažnas	Nuotaikos svyravimai

Organų sistemos klasė MedDRA terminologija*	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Galvos svaigimas, galvos diskomfortas, migrena, parestezija
	Nedažnas	Cerebrovaskulinis reiškinys, kognityvinis sutrikimas, skonio sutrikimas, hipestezija, jutimų sutrikimas, praeinantis išemijos priepuolis
Akių sutrikimai	Nedažnas	Nenormalus pojūtis akyje, akies dirginimas, akies niežulys, akies patinimas, sustiprėjęs ašarojimas, akies diskomfortas, fotofobija, tinklainės arterijos užsikimšimas, neryškus regėjimas, regėjimo sutrikimas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažnas	Ausies skausmas, padidėjęs klausos aštrumas
Širdies sutrikimai	Nedažnas	Miokardo infarktas
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipertenzija
	Nedažnas	Giliųjų venų trombozė, jungo venos trombozė, vazokonstrikcija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Kraujavimas iš nosies, dusulys
	Nedažnas	Hemoptizė, nosies užgulimas, plaučių embolija
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažnas	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, viršutinės pilvo dalies skausmas, dujų kaupimasis
	Nedažnas	Diskomfortas pilve, pilvo pūtimas, apatinės pilvo dalies skausmas, išangės ir tiesiosios žarnos venų varikozė, vidurių užkietėjimas, raugėjimas, gastroezofaginio reflukso liga, liežuvio skausmas, hemoroidiniai mazgai, burnos parestezija, liežuvio patinimas, liežuvio sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Nedažnas	Vartų venos trombozė
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Išbėrimas, spuogai, petechijos, niežulys
	Nedažnas	Alopecija, sausa oda, dėminė kraujosruva, sustiprėjęs prakaitavimas, pigmentacijos sutrikimas, niežtintis išbėrimas, kraujavimas odoje, odos sudirginimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažnas	Artralgija, nugaros skausmas, galūnės skausmas, mialgija, kaulų ir raumenų skausmas
	Nedažnas	Artropatija, galūnės diskomfortas, raumenų spazmai, raumenų silpnumas, kaulų ir raumenų skausmas krūtinės ląstos srityje
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Nedažnas	Hematurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	Nedažnas	Hemoragija, krūtų spenelių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis
	Dažnas	Astenija
	Nedažnas	Krūtinės diskomfortas, alkis, skausmas, periferinė edema

Organų sistemos klasė MedDRA terminologija*	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Tyrimai	Dažnas	Padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs trombocitų skaičius, sumažėjęs gliukozės kiekis kraujyje, padidėjęs trigliceridų kiekis kraujyje, padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas kraujyje, sumažėjęs trombocitų skaičius, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gastrino kiekis kraujyje
	Nedažnas	Padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs kraujospūdis, nereguliarus širdies ritmas, padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

* Medicinos terminų žodynas reguliavimo veiklai (angl. *Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*), 19.1 versija.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Tromboemboliniai reiškiniai

Klinikinių tyrimų ADAPT-1 ir ADAPT-2, kuriuose dalyvavo trombocitopenija ir lėtine kepenų liga sergantys pacientai, metu buvo 1 dėl gydymo atsiradusio nepageidaujamo reiškinio – venos trombozės atvejis, pasireiškęs pacientui (n = 1/430), praėjus 14 dienų po gydymo Doptelet. Ši nepageidaujama reakcija buvo vertinama kaip nesunki.

Keturių jungtinių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtine imunine trombocitopenija sergantys pacientai, metu tromboemboliniai reiškiniai buvo nustatyti 7 % (9/128) pacientų. Vienintelis tromboembolinis reiškinys, pasireiškęs daugiau negu 1 atskiram pacientui, buvo cerebrovaskulinis reiškinys, nustatytas 1,6 % (2/128).

Trombocitopenija, nutraukus lėtine imunine trombocitopenija sergančių pacientų gydymą

4 jungtinių klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo lėtine imunine trombocitopenija sergantys pacientai, metu, nutraukus gydymą, 8,6 % (11/128) avatrombopagu gydytų pacientų nustatytas laikinas trombocitų skaičiaus sumažėjimas iki mažesnio lygmens negu buvo pradinio įvertinimo metu.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Padidėjusio jautrumo reakcijos, įskaitant niežulį, išbėrimą, veido patinimą ir liežuvio patinimą.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus avatrombopago, specifinio priešnuodžio nėra. Perdozavus ar įtariant perdozavimą, Doptelet vartojimą reikia nutraukti ir atidžiai stebėti trombocitų skaičių, nes avatrombopagas didina trombocitų skaičių priklausomai nuo dozės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistiniai preparatai, kiti sisteminiai hemostaziniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – B02BX08.

Veikimo mechanizmas

Avatrombopagas yra veiksmingas vartojant per burną, mažos molekulinės masės trombopoetino (TPO) receptorių agonistas, kuris stimuliuoja megakariocitų proliferaciją ir diferenciaciją iš kaulų čiulpų kamieninių ląstelių, todėl padidėja trombocitų gamyba. Avatrombopagas nekonkuruoja su TPO dėl prisijungimo prie TPO receptorių ir papildo TPO poveikį trombocitų gamybai.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Lėtinės kepenų ligos tyrimai

Avatrombopago veiksmingumas ir saugumas gydant suaugusius pacientus, sergančius lėtine kepenų liga ir kurių trombocitų skaičius yra $< 50 \times 10^9/l$ bei kuriems buvo numatyta atlikti procedūrą, buvo tiriami 2 vienodai suplanuotuose, daugiacentriuose, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotuose, placebo kontroliuojamuose III fazės tyrimuose (ADAPT-1 ir ADAPT-2). Kiekviename tyrime pacientai buvo priskirti mažo pradinio trombocitų skaičiaus grupei ($< 40 \times 10^9/l$) arba didelio pradinio trombocitų skaičiaus grupei ($\geq 40\text{--}50 \times 10^9/l$), remiantis jų trombocitų skaičiumi gydymo pradžioje. Tada pacientai buvo atsitiktine tvarka suskirstyti į grupes santykiu 2:1 ir vartojo arba avatrombopagą, arba placebo.

Pacientai, kurie buvo mažo pradinio trombocitų skaičiaus grupėje, 5 dienas vartojo po 60 mg avatrombopago ar atitinkamo placebo vieną kartą per parą, o didelio pradinio trombocitų skaičiaus grupės pacientai 5 dienas vartojo po 40 mg avatrombopago ar atitinkamo placebo vieną kartą per parą. Tinkamiems pacientams buvo numatyta atlikti jų procedūrą (mažos kraujavimo rizikos procedūros, pvz., endoskopija ir kolonoskopija (60,8 %), vidutinės kraujavimo rizikos, pvz., kepenų biopsija ir chemoembolizacija HCC (17,2 %) arba didelės kraujavimo rizikos, pvz., dantų procedūros ir radiodažninė abliacija (22,1 %)), praėjus nuo 5 iki 8 dienų po paskutinės gydymo dozės. Mažo ir didelio pradinio trombocitų skaičiaus grupėse pacientų populiacijos buvo panašios ir jas sudarė 66 % vyrų ir 35 % moterų; vidutinis amžius buvo 58 metai ir 61 % buvo baltaodžiai, 34 % – azijiečiai ir 3 % – juodaodžiai. Iš viso 24,8 % pacientų buvo ≥ 65 metų, 4,6 % – ≥ 75 metų ir tik 1 (0,2 %) – ≥ 85 metų amžiaus. Pacientų MELD balai svyravo nuo < 10 (37,5 %), nuo 10 iki 14 (46,3 %) ir nuo > 14 iki < 24 (16,2 %), įskaitant pacientus, kurių būklė pagal *Child-Turcotte-Pugh* (CTP) buvo A klasės (56,4 %), B klasės (38,1 %) ir C klasės (5,6 %).

ADAPT-1 atsitiktinės atrankos būdu atrinktas 231 pacientas; 149 pacientai į avatrombopago grupę ir 82 pacientai – į placebo grupę. Mažo pradinio trombocitų skaičiaus grupėje vidutinis pradinis trombocitų skaičius avatrombopagu gydytai grupei buvo $31,1 \times 10^9/l$, o placebo gydytiems pacientams – $30,7 \times 10^9/l$. Didelio pradinio trombocitų skaičiaus grupėje vidutinis pradinis trombocitų skaičius avatrombopagu gydomiems pacientams buvo $44,3 \times 10^9/l$, o placebo gydytiems pacientams – $44,9 \times 10^9/l$.

ADAPT-2 atsitiktinės atrankos būdu atrinkti 204 pacientai; 128 pacientai į gydymo avatrombopagu grupę ir 76 pacientai į placebo grupę. Mažo pradinio trombocitų skaičiaus grupėje vidutinis pradinis trombocitų skaičius avatrombopagu gydytai grupei buvo $32,7 \times 10^9/l$, o placebo gydytiems pacientams – $32,5 \times 10^9/l$. Didelio pradinio trombocitų skaičiaus grupėje vidutinis pradinis trombocitų skaičius avatrombopagu gydytiems pacientams buvo $44,3 \times 10^9/l$, o placebo gydytiems pacientams – $44,5 \times 10^9/l$.

Į gydymą sureagavusiems buvo priskiriami tie pacientai, kuriems nereikėjo trombocitų perpylimo ar jokios gelbėjimo procedūros dėl kraujavimo po atsitiktinės atrankos ir iki 7 dienų po planinės procedūros. Rezultatai pateikti 5 lentelėje.

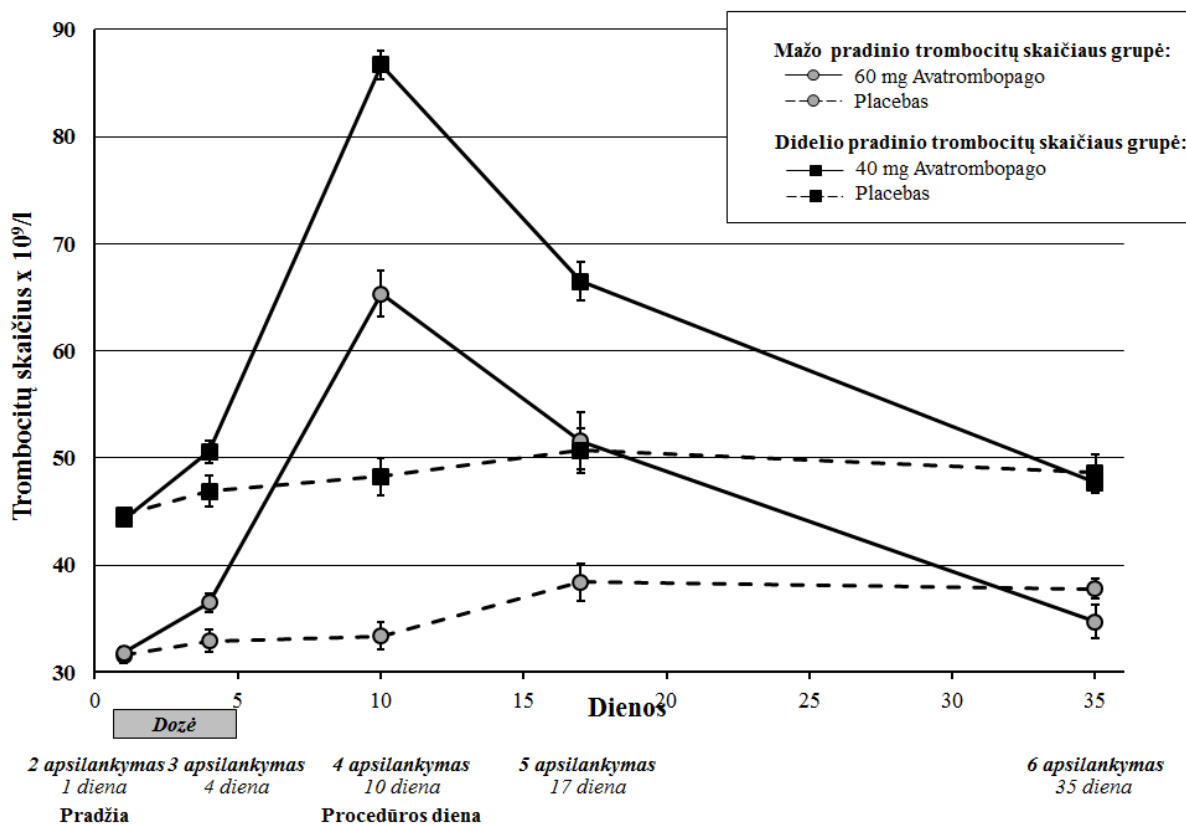
5 lentelė. Veiksmingumo rezultatai pagal pradinio trombocitų skaičiaus grupę ir gydymo grupę – ADAPT-1 ir ADAPT-2

Mažo pradinio trombocitų skaičiaus grupė (< 40 x 10⁹/l)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebas (n = 48)	Avatrombopag as 60 mg (n = 90)	Placebas (n = 43)	Avatrombopag as 60 mg (n = 70)
Asmenų, kuriems dėl kraujavimo nereikia trombocitų perpylimo ar gelbėjimo procedūros, dalis				
Į gydymą sureagavę tiriamieji 95 % <i>P^a</i>	23 % (11, 35)	66 % (56, 75)	35 % (21, 49)	69 % (58, 79)
P-vertė^b	< 0,0001		0,0006	
Asmenų, kuriems dėl kraujavimo nereikia trombocitų perpylimo ar gelbėjimo procedūros, dalis				
Į gydymą sureagavę tiriamieji 95 % <i>P^a</i>	4 % (0, 10)	69 % (59, 79)	7 % (0, 15)	67 % (56, 78)
P-vertė^b	< 0.0001		< 0.0001	
Trombocitų kiekio pokytis nuo pradinio iki procedūros dienos				
Vidurkis (SD) x 10⁹/l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediana x 10⁹/l	0,5	28,3	0,5	28,0
P-vertė^c	< 0,0001		< 0,0001	

Didelis pradinis trombocitų skaičius (≥ 40 – $< 50 \times 10^9/l$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebas (n = 34)	Avatrombopag as 40 mg (n = 59)	Placebas (n = 33)	Avatrombopag as 40 mg (n = 58)
Asmenų, kuriems dėl kraujavimo nereikėjo trombocitų perpylimo ar gelbėjimo procedūros, dalis				
Į gydymą sureagavę tiriamieji <i>95 % PI^a</i>	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)	88 % (80, 96)
P-vertė^b	< 0,0001		< 0,0001	
Asmenų, kuriems dėl kraujavimo nereikėjo trombocitų perpylimo ar gelbėjimo procedūros, dalis				
Į gydymą sureagavę tiriamieji <i>95 % PI^a</i>	21 % (7, 34)	88 % (80, 96)	39 % (23, 56)	93 % (87, 100)
P-vertė^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombocitų kiekio pokytis nuo pradinio iki procedūros dienos				
Vidurkis (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediana $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P-vertė^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Dvipusis 95 % pasikliautinis intervalas, pagrįstas normaliu aproksimavimu. b <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> testas. c <i>Wilcoxon</i> rango suminis testas.				

Bėgant laikui, pradėdant nuo 4-osios dienos po dozės suvartojimo, abiejose gydymo avatrombopagu grupėse buvo stebimas išmatuojamas trombocitų skaičiaus padidėjimas, kuris pasiekė piką 10-13-ąją dieną, o iki 35-osios dienos vertės grįžo į artimą pradinėms vertėms lygį (1 pav.); vidutinis trombocitų skaičius 17-ąją dieną išliko didesnis arba lygus $50 \times 10^9/l$ (5 apsilankymo metu).

1 paveikslėlis. Vidutinis trombocitų skaičius (+/- standartinė paklaida) pagal dienas nuo vartojimo pradžios pradinio trombocitų skaičiaus ir gydymo grupėse – sujungti ADAPT-1 ir ADAPT-2



Avatrombopago veiksmingumas įvairiuose pogrupiuose buvo panašus bendrai III fazės tyrimų (ADAPT-1 ir ADAPT-2) populiacijai. Asmenų, kuriems dėl kraujavimo nereikėjo trombocitų perpylimo ar bet kokios gelbėjimo procedūros, skaičius buvo panašus įvairiuose pogrupiuose.

Lėtinės imuninės trombocitopenijos tyrimai

Doptelet veiksmingumas suaugusiems pacientams, sergantiems lėtine imunine trombocitopenija, buvo vertinamas 3 fazės, daugiacentriu, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotu, placebo kontroliuojamu tyrimu (302 tyrimu). Pacientams anksčiau buvo taikytas vienas ar daugiau lėtinės imuninės trombocitopenijos gydymo būdų, vidutinis per atranką bei pradinio įvertinimo metu nustatytas trombocitų skaičius buvo < 30 x 10⁹/l. Pacientai buvo centriniu būdu stratifikuoti pagal splenektomijos būklę, trombocitų skaičių pradinio įvertinimo metu (≤ 15 arba > 15 x 10⁹/l) bei vaistinių preparatų nuo lėtinės imuninės trombocitopenijos vartojimą tuo pat metu, tada atsitiktinių imčių būdu santykiu (2:1) jiems buvo paskirta 6 mėnesius vartoti avatrombopagą arba placebo. Pradinė pacientams paskirta dozė buvo 20 mg kartą per parą, vėliau dozės buvo titruojamos pagal trombocitų atsaką.

Be to, pacientams buvo galima palaipsniui sumažinti kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP dozes ir taikyti gelbėjimo gydymą, numatytą pagal vietos gydymo standartus. Daugiau kaip pusei visų kiekvienos grupės pacientų anksčiau buvo taikyti ≥ 3 ITP gydymo būdai, o 29 % placebo vartojusių pacientų bei 34 % avatrombopagą vartojusių pacientų anksčiau buvo atlikta splenektomija.

Keturiasdešimt devyni pacientai buvo suskirstyti atsitiktinių imčių būdu, 32 buvo paskirta vartoti avatrombopagą ir 17 vartoti placebo, abiejų gydymo grupių pradinio trombocitų skaičiaus vidurkis [SN] buvo panašus (atitinkamai 14,1 [8,6] x 10⁹/l ir 12,7 [7,8] x 10⁹/l). Amžiaus mediana buvo 44 metai, 63 % buvo moterys, 94 % buvo baltodžių rasės, 4 % azijiečių rasės ir 2 % juodaodžių rasės. Iš viso 8,2 % pacientų buvo ≥ 65 metų amžiaus ir nė vienas pacientas nebuvo ≥ 75 metų amžiaus. Avatrombopagu gydytų pacientų ekspozicijos trukmės mediana buvo 26 savaitės, o placebo vartojusių pacientų – 6 savaitės. Šiame tyrime pagrindinis veiksmingumo kriterijus buvo suminis savaitių

skaičius per visą 6 mėnesių gydymo laikotarpį, kai trombocitų skaičius siekė $\geq 50 \times 10^9/l$ netaikant gelbėjimo gydymo. Laikotarpis, kai trombocitų skaičius siekė $\geq 50 \times 10^9/l$ netaikant gelbėjimo gydymo, avatrombopagu gydytiems pacientams buvo ilgesnis negu vartojusiems placebo (mediana atitinkamai 12,4 [0; 25], palyginti su 0 [0, 2] savaitių, $p < 0,0001$) (žr. 6 lentelę).

6 lentelė. Suminis trombocitų atsako savaitių skaičius – 302 tyrimas

Pagrindinis veiksmingumo kriterijus	Avatrombopagas (n = 32)	Placebas (n = 17)
Suminis trombocitų atsako savaitių skaičius*		
Vidurkis (SN)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Min., maks.	0; 25	0; 2
p vertė pagal <i>Wilcoxon</i> rango suminį testą	< 0,0001	

* Suminis trombocitų atsako savaitių skaičius yra apibrėžiamas kaip visų savaitių, kai trombocitų skaičius siekė $\geq 50 \times 10^9/l$ netaikant gelbėjimo gydymo, skaičius per visą 6 mėnesių gydymo laikotarpį.

Be to, 8-ą dieną $\geq 50 \times 10^9/l$ trombocitų skaičius avatrombopagu gydytoje grupėje buvo pasiektas didesnei pacientų daliai negu placebo grupėje (atitinkamai 21/32; 66 %, palyginti su 0/17; 0,0 %; 95 % PI (47; 86); $p < 0,0001$). Nors pradinio įvertinimo metu nedaug tiriamųjų kartu vartojo kitų vaistinių preparatų nuo ITP, avatrombopagu gydytoje grupėje kartu vartojamų vaistinių preparatų nuo ITP kiekis nuo pradinio įvertinimo buvo sumažintas didesnei pacientų daliai negu placebo grupėje (atitinkamai 5/15; 33 %, palyginti su 0/7; 0,0 %; 95 % PI (12; 62); $p = 0,1348$).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Doptelet tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis antrinei trombocitopenijai dėl kepenų ligos (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Išgėrus avatrombopago, koncentracijos plazmoje ir laiko santykiui būdingas trumpas vėlavimo laikas (0,5–0,75 val.), o didžiausia ekspozicija buvo 6–8 valandos po dozės suvartojimo. Kartotinių dozių farmakokinetikos tyrime su sveikais savanoriais pastovi koncentracija buvo pasiekta 5-ąją dozės vartojimo dieną. Sveikiems asmenims buvo atlikti atviri, atsitiktinių imčių, kryžminio replikavimo klinikiniai tyrimai, siekiant įvertinti daug riebalų ir mažai riebalų turinčio maisto poveikį avatrombopago biologiniam prieinamumui ir farmakokinetiniam kintamumui. Vartojant abiejų rūšių maistą, kliniškai reikšmingo poveikio avatrombopago ekspozicijai – koncentracijai (C_{max}) ar mastui (AUC), nepastebėta. Tačiau, vartojant kartu su maistu, atskirų ir to paties tiriamojo organizme reikšmingai sumažėjo (maždaug 50 %) avatrombopago AUC ir C_{max} kintamumas (žr. 4.2 ir 4.5 skyrius).

Sąveika su maistu

Kartu vartojant avatrombopagą su daug riebalų arba mažai riebalų turinčiu maistu, kliniškai reikšmingų avatrombopago absorbcijos greičio ar masto pokyčių neįvyko. Vis dėlto avatrombopago vartojimas su daug ir mažai riebalų turinčiu maistu sumažino atskirų ir to paties tiriamojo organizme farmakokinetinį kintamumą maždaug 50 %. Todėl rekomenduojama avatrombopagą vartoti kartu su maistu (žr. 4.2 skyrių).

Pasiskirstymas

Tyrimai *in vitro* rodo, kad avatrombopagas labai gerai jungiasi su žmogaus plazmos baltymais (> 96 %). Matomas avatrombopago pasiskirstymo tūris pacientams, sergantiems trombocitopenija ir lėtine kepenų liga, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, yra maždaug 180 l, o tariamasis avatrombopago pasiskirstymo tūris pacientams, sergantiems lėtine imunine trombocitopenija, yra maždaug 235 l, tai rodo, kad avatrombopagas plačiai pasiskirsto.

Biotransformacija

Avatrombopago oksidaciniame metabolizme daugiausia dalyvauja CYP2C9 ir CYP3A4. Avatrombopagas yra p-glikoproteino (P-gp) vykdomos pernašos substratas, nors kliniškai reikšmingų trombocitų kiekio padidėjimo skirtumų nesitikima, kai avatrombopagas vartojamas kartu su stipriais P-gp inhibitoriais. Remiantis *in vitro* tyrimais, tikimasi, kad jokie kiti pernašos baltymai (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ir OAT3) neturės reikšmingo vaidmens, skiriant avatrombopagą.

7 lentelė. Vaistinių preparatų sąveika: avatrombopago farmakokinetikos pokyčiai, vartojant kartu su kitais vaistiniais preparatais

Kartu vartojamas vaistinis preparatas*	Avatrombopago PK geometrinis vidurkis [90 % PI] su / be kartu vartojamo vaistinio preparato (be poveikio = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Stiprus CYP3A inhibitorius		
Itrakonazolas	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Vidutinio stiprumo CYP3A ir CYP2C9 inhibitorius		
Flukonazolas	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Vidutinio stiprumo CYP2C9 ir stiprus CYP3A induktorius		
Rifampinas	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
P-gp inhibitorius		
Ciklosporinas	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
P-gp ir vidutinio stiprumo CYP3A inhibitorius		
Verapamilis	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* esant pastoviai koncentracijai, išskyrus ciklosporiną, vartojamą kaip vieną dozę

Avatrombopago poveikis

Avatrombopagas neslopina CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ar CYP3A, neindukuoja CYP1A, CYP2B6, CYP2C ir CYP3A, o *in vitro* silpnai indukuoja CYP2C8 ir CYP2C9.

Avatrombopagas slopina organinių anijonų nešiklį (angl. *organic anion transporter*, OAT) 1 ir 3 bei atsparumo krūties vėžiui baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP), bet ne organinių anijonų nešiklį polipeptidą (angl. *organic anion transporter polypeptide*, OATP) 1B1 ir 1B3, ir organinių katijonų nešiklį (angl. *organic cation transporter*, OCT) 2 *in vitro*.

Pernašos baltymų poveikis

Avatrombopagas yra pernašos, kurioje dalyvauja P-glikoproteinas (P-gp), substratas (žr. 7 lentelę). Avatrombopagas nėra OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ir OAT3 substratas.

Eliminacija

Vyraujantis avatrombopago išsiskyrimo būdas yra su išmatomis. Išgėrus vienkartinę 20 mg ¹⁴C-avatrombopago dozę sveikiems savanoriams vyrams, 88 % dozės pasišalino su išmatomis ir 6 % – su šlapimu. Iš 88 % su vaistiniu preparatu susijusių medžiagų išmatose 77 % buvo nustatyta kaip pirminis junginys (34 %) ir 4-hidroksi-metabolitas (44 %). Avatrombopago metabolitai plazmoje nenustatyti.

Vidutinis avatrombopago pusinės eliminacijos periodas (% CV) yra maždaug 19 valandų (19 %). Apskaičiuota, kad avatrombopago klirensas vidurkis (% CV) yra 6,9 l/val. (29 %).

Tiesinis pobūdis

Nustatyta, kad avatrombopago farmakokinetika yra proporcinga dozei, vartojus vienkartinės dozės nuo 10 mg (0,5 karto mažiau nei mažiausia patvirtinta dozė) iki 80 mg (1,3 karto viršija didžiausią rekomenduojamą dozę).

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų su sveikais tiriamaisiais ir pacientais, kuriems buvo trombocitopenija dėl lėtinės kepenų ligos, arba su sveikais tiriamaisiais ir ITP sergančiais pacientais metu gautų avatrombopago koncentracijos plazmoje duomenų populiacijos farmakokinetikos analizė (į kurią atitinkamai buvo įtraukta 11 % (84/787) ir 4 % (24/577) tiriamosios populiacijos – ≥ 65 metų amžiaus pacientų), parodė, kad avatrombopago ekspozicija nepriklauso nuo amžiaus (žr. 4.2 skyrių).

Rasinės ar etninės grupės

Klinikiniuose tyrimuose su sveikais asmenimis, pacientais, kuriems buvo trombocitopenija dėl lėtinės kepenų ligos, ir ITP sergančiais pacientais metu gautų avatrombopago koncentracijos plazmoje duomenų populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad avatrombopago ekspozicija įvairiose tiriamose rasėse buvo panaši.

Sutrikusi inkstų funkcija

Tyrimai su žmonėmis parodė, kad išskyrimas per inkstus nėra pagrindinis būdas nepakitusiam avatrombopagui ar jo metabolitui šalinti. Remiantis žinomomis avatrombopago metabolizmo savybėmis ir tuo, kad tik 6 % dozės išsiskiria su šlapimu, inkstų funkcijos sutrikimo tikimybė dėl avatrombopago farmakokinetikos laikoma labai maža (žr. 4.2 ir 4.8 skyrius).

Sveikų ir lėtine kepenų liga sergančių asmenų, kuriems buvo trombocitopenija, populiacijos farmakokinetikos analizė parodė panašias ekspozicijas lyginant sveikus ir lengvą bei vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimų turinčius asmenis ($CrCL \geq 30$ ml/min., *Cockcroft-Gault*).

Avatrombopago farmakokinetika ir farmakodinamika nebuvo tirta pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($CrCL < 30$ ml/min., *Cockcroft-Gault*), įskaitant pacientus, kuriems reikia hemodializės.

Sutrikusi kepenų funkcija

Populiacijos farmakokinetikos analizės metu įvertinta avatrombopago ekspozicija plazmoje pacientams, sergantiems lengvo ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimu, remiantis galutinės stadijos kepenų ligos įvertinimo modelio (angl. *Model for End-Stage Liver Disease, MELD*) balais ir *Child-Turcotte-Pugh* balais. Kliniškai reikšmingo avatrombopago ekspozicijos skirtumo tarp pacientų, kurių *Child-Turcotte-Pugh* balų intervalas = 5-12 arba *MELD* balų intervalas = 4-23, ir sveikų asmenų nenustatyta. Pagrindinių III fazės tyrimų metu avatrombopago ekspozicija kraujo plazmoje buvo panaši pacientams, sergantiems lėtine kepenų liga, kuri pasireiškė kaip antrinė dėl virusinio hepatito

(n = 242), nealkoholinio steatohepatito (n = 45) ir alkoholinės kepenų ligos (n = 49), taip pat panaši lyginant su sveikų asmenų (n = 391). Kadangi nepakanka informacijos pacientams, sergantiems C klasės pagal *Child Pugh* kepenų liga, avatrombopagas gali būti skiriamas tik tuo atveju, kai tikėtina nauda yra didesnė už tikėtiną riziką.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Avatrombopagas neskatina trombocitų gamybos pelėms, žiurkėms, beždžionėms ar šunims dėl unikalaus TPO receptorių specifiškumo. Todėl šių gyvūnų tyrimų duomenys ne visiškai atspindi galimą nepageidaujamą poveikį, susijusį su trombocitų skaičiaus padidėjimu avatrombopagą vartojant žmonėms.

Ikiklinikinių tyrimų metu poveikis pastebėtas tik kai ekspozicija buvo tokia, kuri laikoma pakankamai viršijančia maksimalią žmogui, todėl jo klinikinė reikšmė yra maža. Pagrindinis avatrombopago toksiškumas pagrindinių kartotinių dozių tyrimų metu pasireiškė skrandyje, vartojant dideles dozes, turinčias pakankamas saugumo ribas, lyginant su ekspozicija esant didžiausiai rekomenduojamai žmogui dozei; šis poveikis buvo grįžtamas net ir lėtinio toksiškumo tyrimuose.

Kancerogenezė

Atliekant dviejų metų trukmės kancerogeniškumo tyrimus su pelėmis ir žiurkėmis, avatrombopago vartojant didelėmis dozėmis skrandyje nustatyta neuroendokrinių ląstelių (enterochromafino tipo ląstelių, ECL ląstelių) skrandžio navikų (karcinoidų). Manoma, kad skrandžio karcinoidai atsirado dėl ilgalaikės hipergastrinemijos, pastebėtos toksiškumo tyrimuose. Su hipergastrinemija susiję skrandžio karcinoidai, nustatyti graužikams, paprastai laikomi mažai pavojingais ar svarbiais žmonėms.

In vitro bakterijų atvirkštinės mutacijos (AMES) tyrime ar klastogeniniu būdu *in vitro* žmogaus limfocitų chromosomų aberacijų tyrime arba *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikronuklidų tyrime avatrombopagas mutageninio poveikio nesukėlė.

Toksikologinis ir (arba) farmakologinis poveikis gyvūnams

4 savaičių ar ilgesnės trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimuose pelėms, žiurkėms ir *cynomolgus* beždžionėms buvo pastebėti su gydymu susiję skrandžio pažeidimai. Šiose rūšyse avatrombopagas buvo susijęs su histopatologiniais pokyčiais skrandžio dugno liaukinės dalies gleivinėje, kuriai būdinga liaukinio epitelio degeneracija su sumažėjusiu subrendusių parietalinių ląstelių skaičiumi. Šis poveikis nebuvo susijęs su uždegiminiu atsaku arba bet kokiais erozijos ar opos susidarymo požymiais. Skrandžio pažeidimų sunkumas priklausė nuo avatrombopago dozės ir vartojimo trukmės, ir nustatyta aiški tendencija pasikartoti laikotarpiu, kai vaistinis preparatas nevartojamas. Ekspozicija (AUC) vartojant dozėmis, nesukėlusiomis skrandžio pažeidimų, skirtingoms rūšims buvo nuo 3 iki 33 kartų didesnė nei ekspozicija žmonėms, kai vartojama didžiausia rekomenduojama žmogui dozė (angl. *maximum recommended human dose, MRHD*).

Toksinis poveikis reprodukcijai ir vystymuisi

Avatrombopagas neturėjo poveikio žiurkių patinų vaisingumui ar ankstyvam embriono vystymuisi, kai ekspozicija buvo 22 kartus, o žiurkių patelėms, kai ekspozicija buvo 114 kartų didesnė už AUC, nustatyta pacientams, vartojusiems rekomenduojamą 60 mg dozę vieną kartą per parą.

Išskyrimas į piena

Avatrombopago rasta žindančių žiurkių piene, *per os* vartojus radioaktyviai pažymėtą avatrombopagą. Avatrombopago farmakokinetiniai rodikliai piene buvo panašūs į plazmos rodiklius, kai su avatrombopagu susijusio radioaktyvumo ekspozicijos santykis (tarp pieno ir plazmos) buvo 0,94.

Gyvūnų jauniklių tyrimai

Atliekant 10 savaičių trukmės toksikologinį tyrimą su žiurkių jaunikliais, buvo duodamos nuo 20 iki 300 mg/kg per parą avatrombopago dozės. Duodant iki 300 mg/kg per parą dozes, su šiuo vaistiniu preparatu susijusių mirties atvejų ar klinikinių požymių nenustatyta. Skiriant 100 ir 300 mg/kg per parą dozes, nustatyta nuo dozės priklausoma skrandžio degeneracija, regeneracinė hiperplazija ir liaukinio epitelio atrofija; duodant 100 mg/kg per parą, žiurkių patinams ekspozicija 14 kartų viršijo AUC, kuri gaunama didžiausią rekomenduojamą 60 mg kartą per parą dozę vartojantiems pacientams. Avatrombopagas nesukėlė skrandžio pokyčių jauniems žiurkių patinams, ekspozicijai 7 kartus viršijant AUC, kuri gaunama didžiausią rekomenduojamą 60 mg kartą per parą dozę vartojantiems pacientams. Duodant 300 mg/kg per parą dozes, patelėms nustatytas padidėjęs foninės židininės inkstų mineralizacijos dažnis (ekspozicija žiurkių patelėms 50 kartų viršijo AUC, kuri susidaro žmonėms, vartojantiems 60 mg paros dozę).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Laktozė monohidratas

Mikrokristalinė celiuliozė (E460 (i))

B tipo krospovidonas (E1202)

Bevandenis koloidinis silicio dioksidas (E551)

Magnio stearatas (E470b)

Plėvelė

Polivinilo alkoholis (E1203)

Talkas (E553b)

Makrogolis 3350 (E1521)

Titano dioksidas (E171)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Lizdinė plokštelė (poliamidu ir polivinilchloridu laminuota aliuminio plėvelė su išspaudžiama aliuminio ir polietileno tereftalato folija), kurioje yra arba 10, arba 15 plėvele dengtų tablečių. Kiekvienoje dėžutėje yra viena 10 arba 15 plėvele dengtų tablečių lizdinė plokštelė arba dvi 15 plėvele dengtų tablečių lizdinės plokštelės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2019 m. birželio 20 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doptelet 20 mg plėvele dengtos tabletės
avatrombopagas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra avatrombopago maleato kiekis, atitinkantis 20 mg avatrombopago.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės, daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 plėvele dengtų tablečių
15 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESA

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Doptelet 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Doptelet 20 mg tabletės
avatrombopagas

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. TINKAMUMO LAIKA

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Doptelet 20 mg plėvele dengtos tabletės avatrombopagas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Doptelet ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Doptelet
3. Kaip vartoti Doptelet
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Doptelet
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Doptelet ir kam jis vartojamas

Doptelet sudėtyje yra veikliosios medžiagos, vadinamos avatrombopagu. Jis priklauso vaistų, vadinamų trombopoetino receptorių agonistais, grupei.

Doptelet vartojamas suaugusiesiems, sergantiems lėtine kepenų liga, gydyti esant mažam trombocitų skaičiui (vadinama trombocitopenija) prieš medicininę procedūrą, kai yra kraujavimo rizika.

Doptelet vartojamas suaugusiesiems, kuriems dėl pirminės lėtinės imuninės trombocitopenijos (ITP) yra sumažėjęs trombocitų skaičius, gydyti, kai ankstesnis ITP gydymas (pavyzdžiui, kortikosteroidais arba imunoglobulinais) buvo nepakankamai veiksmingas.

Dopteletas padeda didinti trombocitų skaičių kraujyje. Trombocitai yra kraujo plokštelės, kurios padeda kraujui krešėti ir tokiu būdu sumažina kraujavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Doptelet

Doptelet vartoti negalima

- jeigu yra alergija avatrombopagui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje). Jeigu abejojate, prieš pradėdami vartoti Doptelet pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Doptelet, jeigu:

- jums yra kraujo krešulių susidarymo venose arba arterijose rizika, arba Jūsų giminaičiams buvo nustatyta kraujo krešulių;
- jums yra kita kraujo būklė, vadinama mielodisplaziniu sindromu (MDS); Doptelet vartojimas gali pabloginti MDS.

Jums gali pasireikšti **didesnė kraujo krešulių susidarymo rizika**, kai Jums senstant arba jei:

- ilgą laiką turėjote gulėti lovoje;
- sergate vėžiu;
- vartojate kontraceptines tabletes arba taikoma pakeičiamoji hormonų terapija;
- Jūs neseniai buvote operuoti arba buvote sužeisti;
- turite didelį antsvorį;
- Jūs rūkote;
- Jums yra pažengusi lėtinė kepenų liga.

Jei kuris nors iš pirmiau minėtų atvejų Jums tinka, arba nesate tikri, prieš vartodami Doptelet pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kraujo tyrimai trombocitų skaičiui nustatyti

Jei nustosite vartoti Doptelet, tikėtina, kad Jūsų trombocitų skaičius sumažės iki prieš gydymą buvusio ar net mažesnio skaičiaus, ir atsiras kraujavimo rizika. Tai gali įvykti per kelias dienas. Trombocitų skaičius bus stebimas, ir Jūsų gydytojas aptars su Jumis reikiamas atsargumo priemones.

Tyrimai, skirti kaulų čiulpams patikrinti

Žmonėms, kuriems yra kaulų čiulpų sutrikimų, tokie vaistai kaip Doptelet gali pasunkinti šiuos sutrikimus. Kaulų čiulpų pokyčių požymius galima matyti kaip kraujo tyrimų rodiklių pokyčius. Be to, gydymas Doptelet, gydytojas gali atlikti tyrimą, kuriuo tiesiogiai ištirs kaulų čiulpus.

Vaikams ir paaugliams

Neduokite Doptelet žmonėms, jaunesniems nei 18 metų. Šio vaisto saugumas ir veiksmingumas šios amžiaus grupės žmonėms nėra žinomi.

Kiti vaistai ir Doptelet

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.

Jei vartojate kitų vaistų nuo ITP, Jums gali reikėti vartoti mažesnę dozę arba nustoti juos vartoti, kol vartojate Doptelet.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Doptelet nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir moterims, kurios gali turėti vaikų ir nenaudoja kontracepcijos.

Jei maitinate krūtimi, prieš vartojant Doptelet pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Šis vaistas gali patekti į motinos pieną. Gydytojas padės Jums nuspręsti, ar žindymo nauda yra didesnė už galimą riziką kūdikiui žindymo laikotarpiu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Doptelet paveiks Jūsų gebėjimą vairuoti, važiuoti dviračiu ar valdyti įrankius arba mechanizmus.

Doptelet sudėtyje yra laktozės

Doptelet sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Doptelet

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Jeigu sergate lėtine kepenų liga ir yra sumažėjęs trombocitų skaičius, Jums turi būti paskirta procedūra, praėjus 5-8 dienoms po paskutinės Doptelet dozės vartojimo.

Jeigu sergate lėtine imunine trombocitopenija, gydytojas pasakys, kiek ir kaip dažnai reikia vartoti Doptelet.

Kiek vartoti

Jeigu sergate lėtine kepenų liga ir Jums paskirta invazinė procedūra

- Doptelet yra tiekiamas 20 mg tablečių forma. Įprastinė rekomenduojama dozė yra 40 mg (2 tabletės) arba 60 mg (3 tabletės) kasdien 5 dienas iš eilės.
- Jūsų dozė priklausys nuo trombocitų skaičiaus.
- Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kiek tablečių reikia vartoti ir kada jas vartoti.

Jeigu sergate lėtine imunine trombocitopenija

- Įprasta rekomenduojama pradinė dozė yra 20 mg (1 tabletė) per parą. Jei vartojate tam tikrų kitų vaistų, Jums gali reikėti vartoti kitokią pradinę dozę.
- Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kiek tablečių reikia vartoti ir kada jas vartoti.
- Gydytojas reguliariai tikrins Jūsų trombocitų skaičių ir, jei reikės, koreguos dozę.

Šio vaisto vartojimas

- Tabletes reikia nuryti nepažeistas valgio metu, tuo pačiu metu kiekvieną dieną, kurią vartojate Doptelet.

Jeigu sergate lėtine kepenų liga ir Jums yra sumažėjęs trombocitų skaičius

- Pradėkite vartoti Doptelet 10–13 dienų iki planuojamos medicininės procedūros.
- Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kiek tablečių reikia vartoti ir kada jas vartoti.

Jeigu sergate lėtine imunine trombocitopenija

- Gydytojas arba vaistininkas pasakys, kiek tablečių reikia vartoti ir kada jas vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Doptelet dozę?

- Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Doptelet

- Suvartokite praleistą dozę, kai tik prisiminsite, o kitą dozę išgerkite įprastu laiku.
- Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Doptelet

Vartokite Doptelet tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Nenustokite vartoti Doptelet, nebent gydytojas nurodys kitaip.

Jei kiltų klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Jeigu pastebėjote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta kaip apie susijusį su lėtine kepenų liga sergančių suaugusių pacientų gydymu Doptelet.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- mažas raudonųjų kraujo kūnelių kiekis (anemija)
- kraujo krešulys vartų venoje (kraujagyslėje, kuri perneša kraują į kepenis iš žarnyno), dėl kurio gali atsirasti viršutinės pilvo dalies skausmas arba patinimas
- kaulų skausmas
- raumenų skausmas
- karščiavimas

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos, įskaitant veido patinimą, liežuvio patinimą ir odos pokyčius, pvz., išbėrimą ir niežulį.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis, apie kurį buvo pranešta kaip apie susijusį su pirmine lėtine imunine trombocitopenija sergančių suaugusių pacientų gydymu Doptelet.

Labai dažnas (gali pasireikšti dažniau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nuovargis
- galvos skausmas

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nugaros skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, rankų arba kojų skausmas
- kaulų, raumenų, raiščių, sausgyslių ir nervų diskomfortas arba skausmas
- šleikštulys (pykinimas), viduriavimas, vėmimas, pilvo skausmas, dujų kaupimasis virškinimo trakte
- galvos svaigimas, galvos diskomfortas, migrena
- sumažėjęs apetitas
- silpnumas
- kraujavimas iš nosies
- odos išbėrimas, niežulys, spuogai, raudonos dėmės odoje
- dilgčiojimo, badymo arba tirpimo pojūtis, paprastai vadinamas „badymu adatėlėmis“
- padidėjusi blužnis
- dusulys
- padidėjęs kraujospūdis
- polinkis atsirasti kraujosruvoms ir kraujuoti (mažas trombocitų skaičius)

Dažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti atlikus kraujo tyrimą

- padidėjęs riebalų (cholesterolio, trigliceridų) kiekis
- padidėjęs arba sumažėjęs cukraus (gliukozės) kiekis kraujyje
- padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės) aktyvumas
- padidėjęs laktatdehidrogenazės aktyvumas
- padidėjęs gastrino kiekis
- sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius (anemija)
- padidėjęs arba sumažėjęs trombocitų skaičius

Nedažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- kraujo krešulio sukeltas venos paraudimas, patinimas ir skausmas
- vienos kojos (paprastai blauzdos) skausmas, patinimas ir jautrumas, kai pažeistoje vietoje oda tampa šilta (kraujo krešulio giliojoje venoje požymiai)
- venose, kuriomis kraujas teka iš smegenų, susidarę kraujo krešuliai
- kraujagyslių susiaurėjimas (vazokonstrikcija)
- staigus dusulys, ypač jeigu jį lydi stiprus krūtinės skausmas ir (arba) greitas kvėpavimas, kurie gali būti kraujo krešulio plaučiuose požymiai
- venos, kuria kraujas teka į kepenis, užsikimšimas arba susiaurėjimas
- insultas arba miniinsultas
- širdies priepuolis
- nereguliarus širdies plakimas

- hemoroidiniai mazgai
- tiesiosios žarnos venų išsiplėtimas
- nosies, veido ančių, gerklės, tonzilių arba vidurinės ausies uždegimas (patinimas) ir infekcija (viršutinių kvėpavimo takų infekcija)
- kaulų čiulpų randėjimas
- vandens arba kūno skysčių netekimas (dehidratacija)
- padidėjęs apetitas, alkis
- nuotaikos pokyčiai
- sutrikęs mąstymas
- skonio, uoslės, klausos ir regėjimo pojūčių pokyčiai
- akių sutrikimai, įskaitant sudirginimą, diskomfortą, niežulį, patinimą, ašarojimą, jautrumą šviesai, neryškų regėjimą, sutrikusį regėjimą, regėjimo netekimą
- ausies skausmas
- padidėjęs jautrumas kasdieniams garsams
- kraujo atkosėjimas
- nosies užgulimas
- pilvo skausmas, diskomfortas arba patinimas
- vidurių užkietėjimas
- raugėjimas
- rūgšties refluksas
- deginimo arba perštėjimo pojūtis burnoje
- burnos tirpimas, liežuvio patinimas, liežuvio sutrikimai
- tirpimo pojūtis
- plaukų slinkimas
- furunkulai
- sausa oda
- tamsiai violetinės dėmės odoje (kraujo prasisunkimas iš kraujagyslių, kraujosruvos)
- pernelyg intensyvus prakaitavimas
- odos spalvos pokyčiai
- niežintis išbėrimas
- odos sudirginimas
- sąnario sutrikimas
- raumenų spazmai, raumenų silpnumas
- kraujas šlapime
- gausios mėnesinės
- krūtų spenelių skausmas
- krūtinės skausmas
- skausmas
- kojų arba rankų patinimas

Nedažnas šalutinis poveikis, kurį galima nustatyti atlikus kraujo tyrimą

- bakterijos kraujyje
- padidėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius
- sumažėjęs geležies kiekis kraujyje
- padidėjęs kepenų fermento (aspartataminotransferazės) aktyvumas, kepenų tyrimų rodiklių pokyčiai

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- alerginės reakcijos, įskaitant veido patinimą, liežuvio patinimą ir odos pokyčius, pvz., išbėrimą ir niežulį.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Doptelet

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ir kiekvienos lizdinės plokštelės po „Tinka iki“ / „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Doptelet sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra avatrombopagas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra avatrombopago maleato kiekis, atitinkantis 20 mg avatrombopago.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Tabletės šerdis: laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „Doptelet sudėtyje yra laktozės“), mikrokristalinė celiuliozė [E460 (i)], B tipo krospovidonas [E1202], bevandenis koloidinis silicio dioksido [E551], magnio stearatas [E470b].
Plėvelė: polivinilo alkoholis [E1203], talkas [E553b], makrogolis 3350 [E1521], titano dioksidas [E171], geltonasis geležies oksidas [E172].

Doptelet išvaizda ir kiekis pakuotėje

Doptelet 20 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai geltonos, apvalios, išgaubtos viršutinėje ir apatinėje pusėje, su vienoje pusėje įspausta žyma „AVA“, kitoje – „20“.

Tabletės tiekiamos kartoninėse dėžutėse, kuriose yra viena arba dvi aliuminio lizdinės plokštelės. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 10 arba 15 tablečių.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas <MMMM m.-mėnesio mėn.>

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.