

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doptelet 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab avatrombopaagmaleaati koguses, mis vastab 20 mg avatrombopaagile.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 120,8 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Kahvatukollane ümmargune kaksikkumer õhukese polümeerikattega 7,6 mm tablett, millel on ühel küljel pimetrükk „AVA“ ja teisel küljel „20“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Doptelet on näidustatud raske trombotsütoopenia raviks kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidele, kellele on kavas teha invasiivne protseduur.

Doptelet on näidustatud esmase kroonilise immuuntrombotsütoopenia raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei allu muudele ravimitele (nt kortikosteroidid, immunoglobuliinid).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Ravi peab alustama hematoloogiliste haiguste ravis kogenud arst ning ravi peab jätkuma tema järelevalve all. Dopteleti tuleb võtta koos toiduga samal kellaajal (nt hommikul või õhtul), seda ka juhul, kui ravimit võetakse harvemini kui üks kord ööpäevas.

Krooniline maksahaigus

Enne Dopteletiga ravi alustamist ja protseduuri päeval tuleb määrata trombotsüütide arv, et tagada protseduuri päevaks trombotsüütide arvu piisav tõus ning trombotsüütide arvu ootamatult suure tõusu puudumine lõikudes 4.4 ja 4.5 mainitud patsiendirühmadel.

Avatrombopaagi soovitatav ööpäevane annus sõltub patsiendi trombotsüütide arvust (vt tabel 1). Annustamist tuleb alustada 10...13 päeva enne kavandatud protseduuri. Protseduur tuleb patsiendile teha 5...8 päeva pärast avatrombopaagi viimast annust.

Tabel 1. Avatrombopaagi soovitatav ööpäevane annus

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Annus üks kord ööpäevas	Annustamise kestus
< 40	60 mg (kolm 20 mg tabletti)	5 päeva
≥ 40 kuni < 50	40 mg (kaks 20 mg tabletti)	5 päeva

Ravi kestus

Teabe piiratuse tõttu ei tohi avatrombopaagi võtta kauem kui 5 päeva.

Vahelejäänud annused

Vahelejäänud annus tuleb manustada niipea kui võimalik. Ei tohi võtta kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Järgmine annus tuleb võtta järgmisel päeval tavalisel ajal.

Krooniline immuuntrombotsütopeenia

Verejooksu riski vähendamiseks kasutage väikseimat trombotsüütide arvu $\geq 50 \times 10^9/l$ saavutamiseks ja hoidmiseks vajalikku Dopteleti annust. Avatrombopaagi ei tohi kasutada trombotsüütide arvu normaliseerimiseks. Kliinilistes uuringutes suurenes trombotsüütide arv üldjuhul 1 nädala jooksul pärast avatrombopaagi kasutamise alustamist ja vähenes 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.

Esialgne raviskeem

Dopteleti soovitatav algannus on üks 20 mg (1 tablett) üks kord ööpäevas koos toiduga.

Jälgimine ja annuse kohandamine

Pärast ravi alustamist tuleb trombotsüütide arvu kontrollida vähemalt üks kord nädalas, kuni see on stabiilselt vahemikus $\geq 50 \times 10^9/l$ kuni $\leq 150 \times 10^9/l$. Üks või kaks korda nädalas avatrombopaagi saavatel patsientidel tuleb ravi esimestel nädalatel kontrollida trombotsüütide arvu kaks korda nädalas. Trombotsüütide arvu tuleb kontrollida kaks korda nädalas ka pärast annuse kohandamist ravi ajal.

Kuna ravi esimestel nädalatel esineb risk trombotsüütide arvu suurenemiseks üle $400 \times 10^9/l$, tuleb patsiente tähelepanelikult jälgida trombotsütoosi nähtude ja sümptomite suhtes. Kui trombotsüütide arv on stabiliseerunud, tuleb seda kontrollida vähemalt üks kord kuus. Pärast avatrombopaagiga ravi lõpetamist tuleb vähemal 4 nädala jooksul kontrollida trombotsüütide arvu üks kord nädalas.

Annuse kohandamised (vt tabelid 2 ja 3) põhinevad trombotsüütide arvul. Ööpäevane annus ei tohi ületada 40 mg (2 tabletti).

Tabel 2. Avatrombopaagi annuse kohandamine esmase kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel

Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	Annuse kohandamine või võetavad meetmed
< 50 pärast vähemalt 2-nädalast ravi avatrombopaagiga	- Annust tuleb suurendada <i>ühe annusemäära</i> võrra, vt tabel 3. - Raviskeemi mõju hindamiseks tuleb enne järgnevaid annusekohandamisi 2 nädalat oodata.
> 150 kuni ≤ 250	- Annust tuleb vähendada <i>ühe annusemäära</i> võrra, vt tabel 3. - Raviskeemi mõju hindamiseks tuleb enne järgnevaid annusekohandamisi 2 nädalat oodata.
> 250	- Avatrombopaagi kasutamine tuleb peatada. - Trombotsüütide arvu tuleb jälgida sagedamini – kaks korda nädalas. - Kui trombotsüütide arv on väiksem kui $100 \times 10^9/l$, tuleb annust <i>ühe annusemäära</i> võrra vähendada (vt tabel 3) ja ravi taas alustada.
< 50 pärast 4-nädalast ravi avatrombopaagiga annuses 40 mg üks kord ööpäevas	Avatrombopaagi kasutamine tuleb lõpetada.
> 250 pärast 2-nädalast ravi avatrombopaagiga annuses 20 mg üks kord nädalas	Avatrombopaagi kasutamine tuleb lõpetada.

Tabel 3. Avatrombopaagi annusemäärad tiitrimiseks esmase kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel

Annus [‡]	Annusemäär
40 mg üks kord ööpäevas	6
40 mg kolm korda nädalas JA 20 mg iga nädala ülejäänud neljal päeval	5
20 mg üks kord ööpäevas*	4
20 mg kolm korda nädalas	3
20 mg kaks korda nädalas VÕI 40 mg üks kord nädalas	2
20 mg üks kord nädalas	1

*Algannus kõigile patsientidele, välja arvatud need, kes võtavad nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 või ainult CYP2C9 mõõdukaid või tugevaid indutseerijaid või mõõdukaid või tugevaid inhibiitoreid.

[‡]Patsiendid, kes võtavad avatrombopaagi harvem kui üks kord ööpäevas, peavad võtma ravimpreparaati iga nädal järjepidevalt.

3. annusemäär: kolmel mittejärjestikusel päeval nädalas, nt esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel.

2. annusemäär: kahel mittejärjestikusel päeval nädalas, nt esmaspäeval ja reedel.

1. annusemäär: iga nädal samal nädalapäeval, nt esmaspäeval.

Kui annus ununeb võtmata, tuleb avatrombopaagi vahelejäanud annus võtta kohe, kui see patsiendile meenub. Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta korraga kahte annust, vaid peab võtma järgmise annuse raviskeemis ettenähtud ajal.

Avatrombopaagi võib manustada lisaks teistele immuuntrombotsütopeenia ravimitele. Kui avatrombopaagi kasutatakse kombinatsioonis muude esmase immuuntrombotsütopeenia vastaste ravimitega selleks, et vältida trombotsüütide arvu väljumist soovitatavast vahemikust, tuleb jälgida trombotsüütide arvu ja otsustada, kas kummagi ravimpreparaadi annust tuleb vähendada.

Ravi lõpetamine

Kui trombotsüütide arv ei suurene pärast 4-nädalast ravi avatrombopaagiga maksimaalses annuses 40 mg üks kord ööpäevas väärtusele $\geq 50 \times 10^9/l$, tuleb ravi lõpetada. Kui trombotsüütide arv on pärast 2-nädalast ravi Dopteletiga annuses 20 mg üks kord nädalas üle $250 \times 10^9/l$, tuleb ravi lõpetada.

Soovitavad annused kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel, kes saavad samaaegset ravi nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 või ainult CYP2C9 mõõdukate või tugevate indutseerijate või inhibiitoritega

Avatrombopaagi soovitatavad algannused kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel, kes saavad samaaegselt muid ravimpreparaate, on kokku võetud tabelis 4.

Tabel 4. Avatrombopaagi soovitatavad algannused esmase kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel lähtuvalt samaaegselt kasutatavatest ravimitest

Samaaegselt kasutatavad ravimpreparaadid	Soovitav algannus
Nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 või ainult CYP2C9 mõõdukad või tugevad inhibiitorid (nt flukonasool)	20 mg (1 tablett) kolm korda nädalas
Nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 või ainult CYP2C9 mõõdukad või tugevad indutseerijad (nt rifampitsiin, ensalutamiid)	40 mg (2 tabletti) üks kord ööpäevas

Eirirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole annuse korrigeerimine vajalik (vt lõik 5.2).

Neerufunktsiooni kahjustus

Avatrombopaag ei eritu neerude kaudu, seetõttu ei ole kerge või mõõduka neerukahjustusega patsientidel annuse kohandamine vajalik. Avatrombopaagi kasutamist raske neerukahjustusega patsientidel ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni kahjustus

Kerge (Childi-Pugh' A-klass) kuni mõõduka (Childi-Pugh' B-klass) maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kuna kättesaadavad andmed on piiratud, ei ole avatrombopaagi ohutus ja efektiivsus raske maksakahjustusega (Childi-Pugh' C-klass, MELD skoor > 24) patsientidel tõestatud (vt lõik 4.4). Neil patsientidel annuse kohandamist ei eeldata. Avatrombopaagravi võib alustada raske maksakahjustusega patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav eeldatav kasu ületab sellega seotud eeldatavaid riske (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Samaaegsed haigused

Piiratud või puuduva teabe tõttu ei ole avatrombopaagi ohutus ja efektiivsus tõestatud kroonilise immuuntrombotsütopeenia ja inimese immuunpuudulikkuse viiruse [HIV] või C-hepatiidi viirusega [HCV] täiskasvanud patsientidel ega teadaoleva süsteemse erütematoosluupuse, ägeda hepatiidi, aktiivse kroonilise hepatiidi, tsirroosi, lümfoproliferatiivse haiguse, müeloproliiferatiivsete häirete, leukeemia, müelodüsplaasia, samaaegse pahaloolumulise haiguse ja olulise kardiovaskulaarse haigusega (nt III/IV astme südame paispuudulikkus, kodade virvendusarütmia, pärgarterite šunteerimise või stentimise järgne seisund) uuritavatel.

Lapsed

Avatrombopaagi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 1 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Antud hetkel teadaolevad andmed laste kohta vanuses 1 aastat ja vanemad kuni alla 18 aasta on esitatud lõikudes 4.8 ja 5.1.

CYP2C9 toime kadu põhjustavad polümorfismid

Avatrombopaagi ekspositsioon võib suurened patsientidel, kellel on CYP2C9*2 ja CYP2C9*3 toime kadu põhjustavad polümorfismid. Tervetel uuringus osalejatel (n = 2), kellel olid homosügootsed mutatsioonid (aeglased metaboliseerijad), oli ekspositsioon ligikaudu 2 korda suurem kui uuringus osalejatel, kellel oli metsikut tüüpi CYP2C9.

Manustamisviis

Doptelet on suukaudseks kasutamiseks ja tablette tuleb võtta koos toiduga (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tromboosi/trombemboolia nähud

Kroonilise maksahaigusega patsientidel on teadaolevalt suurenenud trombemboolianähtude tekkimise risk. Kroonilise maksahaigusega patsientidel, kellel olid trombotsüütide arvud $> 200 \times 10^9/l$ ja kes said ravi trombopoetiini retseptori agonistiga, suurenes portaalveeni tromboosi esinemissagedus (vt lõik 4.8). Kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel esines trombembooliaid (arteriaalseid või venoosseid) 7%-l (9/128) avatrombopaagi saanud patsientidest (vt lõik 4.8).

Dopteleti kasutamist patsientidel, kellel on esinenud trombemboolia nähte, ei uuritud. Dopteleti manustamisel patsientidele, kellel on teadaolevalt trombemboolia riskitegureid, sealhulgas, kuid mitte ainult, geneetilisi eelsoodumusi trombooside tekkeks (nt V faktori geeni Leideni mutatsioon, protrombiin 20210A, antitrombiini puudulikkus või C- või S-valgu puudulikkus), omandatud riskifaktorid (nt antifosfolipiidsündroom), kõrge iga, pikaajaline liikumatus, pahaloomulised kasvaja, rasestumisvastased vahendid ja hormoonasendusravi, operatsioon/trauma, rasvumine ja suitsetamine, tuleb arvestada potentsiaalselt suurenenud tromboosiriskiga. Dopteleti ei tohi manustada kroonilise maksahaiguse ega kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidele trombotsüütide arvu normaliseerimise eesmärgil.

QTc pikenedamine muude ravimpreparaatide samaaegselt kasutamise korral

Ekspositsioonide korral, mis sarnanesid 40 mg ja 60 mg annustega saavutatutele, ei pikendanud Doptelet QT-intervalli kliiniliselt olulisel määral. Kroonilise maksahaigusega patsientidel tehtud kliiniliste uuringute koondandmete analüüsi põhjal ei ole suurima soovitatud terapeutilise raviskeemi korral oodata, et QTc keskmine pikenedamine ületaks 20 ms. Dopteleti samaaegsel manustamisel nii CYP3A4/5 kui ka CYP2C9 mõõduka või tugeva inhibiitoriga või CYP2C9 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega tuleb siiski olla ettevaatlik, kuna need ravimpreparaadid võivad suurendada avatrombopaagi ekspositsiooni. Ettevaatlik tuleb olla ka patsientidega, kellel on CYP2C9 toime kadu põhjustavad polümorfismid, sest need võivad suurendada avatrombopaagi ekspositsiooni.

Trombotsütopeenia ja verejooksude kordumine pärast ravi lõpetamist kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel

Immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel on pärast ravi lõpetamist avatrombopaagiga tõenäoliselt oodata trombotsütopeenia kordumist. Pärast avatrombopaagiga ravi lõpetamist taastub trombotsüütide arv enamikul patsientidest 2 nädala jooksul ravieelsele väärtusele, mis põhjustab verejooksu tekkeriski suurenemist ja võib mõnel juhul põhjustada verejooksu. Kui ravi avatrombopaagiga lõpetatakse antikoagulantide või trombotsüütidevastaste ainete foonil, suureneb verejooksu tekkerisk. Pärast avatrombopaagiga ravi lõpetamist tuleb patsiente verejooksu tekke vältimiseks hoolikalt jälgida trombotsüütide arvu vähenemise suhtes ja medikamentoosselt ravida. Kui ravi avatrombopaagiga lõpetatakse, on soovitatav uuesti alustada immuuntrombotsütopeenia ravi kehtivate ravijuhiste kohaselt. Täiendavad ravimeetmed võivad hõlmata ravi lõpetamist antikoagulantide ja/või trombotsüütidevastaste ainete, hüübimisvastase toime tühistamist või trombotsüütide ülekannet.

Retikuliinisalduse suurenemine luuüdis

Arvatakse, et retikuliinisaldus luuüdis suureneb trombopoetiini retseptorite stimuleerimise tagajärjel; see põhjustab megakariotsüütide arvu suurenemist luuüdis, mis omakorda võib vabastada tsütokiine. Retikuliinisalduse suurenemisele võivad viidata morfoloogilised muutused perifeersetes vererakkudes ja seda on võimalik tuvastada luuüdi biopsia abil. Seetõttu on enne avatrombopaagiga ravi alustamist ja ravi ajal soovitatav uurida rakke morfoloogiliste kõrvalekallete suhtes perifeerse vere äigepreparaadi ja täisvereanalüüsi abil.

Kui patsientidel täheldatakse ravimi efektiivsuse kadu ja kõrvalekaldeid perifeerse vere äigepreparaadis, tuleb avatrombopaagi manustamine lõpetada, teha arstlik läbivaatus ja kaaluda luuüdi biopsia võtmist koos asjakohase värvimisega retikuliini tuvastamiseks. Võimaluse korral tuleb saadud andmeid võrrelda eelneva luuüdi biopsia tulemustega. Kui ravim on jätkuvalt efektiivne ja patsientidel täheldatakse kõrvalekaldeid perifeerse vere äigepreparaadis, peab arst langetama asjakohase kliinilise otsuse, sealhulgas kaaluma luuüdi biopsia võtmist; avatrombopaagi ja immuuntrombotsütopeenias alternatiivsete ravivõimaluste riski ja kasu suhet tuleb uuesti hinnata.

Olemasoleva müelodüsplastilise sündroomi progresseerumine

Dopteleti efektiivsus ja ohutus müelodüsplastilisest sündroomist tingitud trombotsütopeenias ravis ei ole tõestatud. Väljaspool kliinilisi uuringuid ei tohi Dopteleti kasutada müelodüsplastilisest sündroomist tingitud trombotsütopeenias ravis.

Teoreetiliselt võivad trombopoetiini retseptori agonistid stimuleerida olemasolevate hematoloogiliste pahaloomuliste kasvaja, näiteks müelodüsplastilise sündroomi progresseerumist. Trombopoetiini retseptori agonistid on kasvufaktorid, mis põhjustavad trombopoetiiniliste eellasrakkude vohamist, diferentseerumist ja trombotsüütide teket. Trombopoetiini retseptor ekspresseerub peamiselt müeloidsete rakkude pinnal.

Täiskasvanutel ja eakatel patsientidel peab immuuntrombotsütopeenias diagnoos olema kinnitatud muude trombotsütopeeniana avalduvate haiguste välistamisega; eelkõige tuleb välistada müelodüsplastilise sündroomi diagnoos. Haiguse ja ravi käigus tuleb kaaluda luuüdi aspiraadi ja biopsia võtmist, eriti üle 60-aastastel patsientidel ja patsientidel, kellel on süsteemsed sümptomid või ebanormaalsed nähud, nagu perifeersetes blastide arvu suurenemine.

Raske maksakahjustus

Avatrombopaagi kasutamise kohta raske (Childi-Pugh' C-klass, MELD skoor > 24) maksakahjustusega patsientidel on andmed piiratud. Avatrombopaagi võib kasutada neil patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav eeldatav kasu ületab sellega seotud eeldatavaid riske (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Raske maksakahjustusega patsiente tuleb abistada vastavalt kliinilisele tavale jälgides hoolikalt maksa entsefalopaatiat, astsiidi ja tromboosi- või veritsemiskalduvuse süvenemise või tekkimise varaseid nähte, jälgides vastavalt vajadusele maksafunktsiooni analüüsi, hüübimisstaatus hindamiseks vajalikke analüüse ja portaali veresoonte piltuuringuid.

Childi-Pugh' C-klassi maksahaigusega patsiente, kes võtavad avatrombopaagi enne invasiivset protseduuri, tuleb protseduuri päeval hinnata trombotsüütide arvu ootamatult suure tõusu suhtes.

Kasutamine kroonilise maksahaigusega patsientidel, kellele tehakse invasiivne protseduur

Dopteletiga ravi eesmärk on suurendada trombotsüütide arvu. Kuigi kliinilistes uuringutes konkreetselt uurimata protseduuride kasu-riski profiil on tõenäoliselt võrreldav, ei ole avatrombopaagi efektiivsust ja ohutust tõestatud suuremate operatsioonide puhul, nagu laparotoomia, torakotoomia, lahtine südameoperatsioon, kraniotoomia või elundite eemaldamine.

Ravi taaslustamine kroonilise maksahaigusega patsientidel, kellele tehakse invasiivne protseduur

Avatrombopaagi kasutamise kohta patsientidel, kellel on varem avatrombopaagi kasutatud, on vähe andmeid.

Kasutamine samaaegselt interferooni preparaatidega

Interferooni preparaadid on teadaolevalt trombotsüütide arvu vähendanud, seetõttu tuleb seda arvesse võtta avatrombopaagi kasutamisel koos interferooni preparaatidega.

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-gp inhibiitorid

Avatrombopaagi samaaegsel kasutamisel P-gp inhibiitoritega ei olnud muutused kontsentratsioonides kliiniliselt olulised. Annuse kohandamist ei soovitata (vt lõik 5.2).

CYP3A4/5 ja CYP2C9 inhibiitorid

Avatrombopaagi kasutamisel nii CYP3A4/5 kui ka CYP2C9 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega (nt flukonasooliga) suureneb avatrombopaagi kontsentratsioon. Avatrombopaagi samaaegsel kasutamisel CYP2C9 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega avatrombopaagi kontsentratsioon eeldatavasti suureneb.

Krooniline maksahaigus

Avatrombopaagi kontsentratsiooni suurenemine ei avalda eeldatavalt kliiniliselt olulist mõju trombotsüütide arvule, kuna ravi kestab 5 päeva, ja annuse kohandamist ei soovitata. Kuid neid patsiente tuleb protseduuri päeval hinnata trombotsüütide arvu ootamatult suure tõusu suhtes (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Krooniline immuuntrombotsütopeenia

Kui avatrombopaagi kasutatakse samaaegselt nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 mõõduka või tugeva inhibiitoriga, tuleb algannust vähendada (vt tabel 4 ja lõik 4.2). Algannuse vähendamist tuleb kaaluda ka patsientidel, kes saavad CYP2C9 mõõdukat või tugevat inhibiitorit.

Patsientidel, kes alustavad ravi nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega või CYP2C9 mõõdukate või tugevate inhibiitoritega avatrombopaagiga ravi ajal, tuleb jälgida trombotsüütide arvu ja vajaduse korral kohandada avatrombopaagi annust (vt tabelid 2 ja 3 ning lõik 4.2).

CYP3A4/5 ja CYP2C9 indutseerijad

Nii CYP3A4/5 kui ka CYP2C9 mõõdukate või tugevate indutseerijate (nt rifampitsiini, ensalutamiidi) samaaegsel kasutamisel väheneb avatrombopaagi kontsentratsioon ning see võib vähendada mõju trombotsüütide arvule. Avatrombopaagi samaaegsel kasutamisel CYP2C9 mõõdukate või tugevate indutseerijatega avatrombopaagi kontsentratsioon eeldatavasti väheneb.

Krooniline maksahaigus

Kuna ravi kestab 5 päeva, ei ole avatrombopaagi ekspositsiooni vähenemisel oodata kliiniliselt olulist mõju trombotsüütide arvule. Annuse kohandamine ei ole soovitatav (vt lõik 5.2).

Krooniline immuuntrombotsütopeenia

Kui Dopteleti kasutatakse samaaegselt nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 mõõduka või tugeva indutseerijaga, tuleb soovitatavat algannust suurendada (vt tabel 4 ja lõik 4.2). Algannuse suurendamist tuleb kaaluda ka patsientidel, kes saavad CYP2C9 mõõdukat või tugevat indutseerijat.

Patsientidel, kes alustavad ravi nii CYP2C9 kui ka CYP3A4/5 mõõdukate või tugevate indutseerijatega või CYP2C9 mõõdukate või tugevate indutseerijatega avatrombopaagiga ravi ajal, tuleb jälgida trombotsüütide arvu ja vajaduse korral kohandada annust (vt tabelid 2 ja 3 ning lõik 4.2).

Immuuntrombotsütopeenia ravis kasutatavad ravimpreparaadid

Kliinilistes uuringutes kasutati immuuntrombotsütopeenia ravis kombinatsioonis avatrombopaagiga muu hulgas kortikosteroide, danasooli, dapsooni ja intravenoosseid immunoglobuliine. Kui avatrombopaagi kasutatakse kombinatsioonis muude immuuntrombotsütopeenia ravimitega selleks, et vältida trombotsüütide arvu väljumist soovitatavast vahemikust, tuleb jälgida trombotsüütide arvu.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Avatrombopaagi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsete põhjal ei saa välistada kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Dopteleti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Avatrombopaagi sisaldumise kohta rinnapiimas, selle toime kohta imetatavale lapsele või toime kohta rinnapiima tekkimisele andmed puuduvad. Ei ole teada, kas avatrombopaag või selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Avatrombopaagi leiti lakteerivate rottide piimast, vt lõik 5.3. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Dopteletiga tuleb otsustada arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Avatrombopaagi mõju inimeste viljakusele ei ole kindlaks määratud ja riski ei saa välistada. Loomkatsetes avatrombopaag rottide isas- ega emasloomade fertiilsust ega varast embrüogeneesi ei mõjutanud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Doptelet ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Krooniline maksahaigus

Avatrombopaagi ohutust hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus ADAPT-1 ja ADAPT-2, milles manustati kroonilise maksahaiguse ja trombotsütopeeniaga 430 patsiendile kas avatrombopaagi (n = 274) või platseebot (n = 156) ja tehti 1 annusejärgne ohutusuuring.

Krooniline immuuntrombotsütopeenia

Avatrombopaagi ohutust hinnati täiskasvanutel kolmes kontrollrühmaga uuringus ja ühes kontrollrühmata uuringus, milles osales 161 kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsienti. Nende nelja uuringu koondatud ohutusandmed hõlmavad andmeid 128 patsiendilt, kelle avatrombopaagiga ravi kestuse mediaan oli 29 nädalat.

Avatrombopaagi ohutust püsiva või kroonilise trombotsütopeeniaga lastel vanuses $\geq 1 \dots < 18$ aastat hinnati randomiseeritud, platseebokontrolliga uuringus, millel oli 12 nädalat kestnud topeltpime põhifaas ja sellele järgnenud vabatahtlik avatud jätkufaas, milles patsiendid võisid saada avatrombopaagi kuni 2 aasta jooksul. Põhifaasi ohutusandmed saadi 54 patsiendilt, kellele manustati avatrombopaagi mediaankestusega 12 nädalat. Avatrombopaagiga ravitud lastel ja täiskasvanutel täheldatud üldine ohutusprofiil oli võrreldav.

Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimed on liigitatud eelistatava termini ja organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kroonilise maksahaigusega uuringupopulatsioon

Organsüsteemi klass (MedDRA terminid*)	Sage	Aeg-ajalt	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		aneemia	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkus
Vaskulaarsed häired		süvaveenitromboos	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		luuvalu müalgia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väsimus	palavik	

* Ravimijärelevalve meditsiinisõnastik (*Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA*) versioon 19.1.

Kroonilise esmase immuuntrombotsütopeeniaga uuringupopulatsioon

Organsüsteemi klass MedDRA terminid*	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	aeg-ajalt	furunkul, septiline tromboflebiit, ülemiste hingamisteede infektsioon
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	aeg-ajalt	müelofibroos
Vere ja lümfisüsteemi häired	sage	trombotsütopeenia, aneemia, splenomegalia
	aeg-ajalt	leukotsütoos
Immuunsüsteemi häired	teadmata	ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	sage	hüperlipideemia, söögiisu vähenemine
	aeg-ajalt	dehüdratsioon, hüpertriglütserideemia, söögiisu suurenemine, rauapuudus
Psühhiaatrilised häired	aeg-ajalt	meeleolumuutused
Närvisüsteemi häired	väga sage	peavalu
	sage	peapööritus, ebamugavustunne peas, migreen, paresteesia
	aeg-ajalt	tserebrovaskulaarne atakk, kognitiivsed häired, düsgeusia, hüpesteesia, sensoorsed häired, mööduv isheemiahoog
Silma kahjustused	aeg-ajalt	ebatavaline tunne silmades, silmade ärritus, silmade sügelus, silmade turse, suurenenud pisaravool, ebamugavustunne silmas, fotofoobia, võrkkesta arteri oklusioon, nägemise hägustumine, nägemiskahjustus
Kõrva ja labürindi kahjustused	aeg-ajalt	kõrvavalu, hüperakuusia
Südame häired	aeg-ajalt	müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	sage	hüpertensioon
	aeg-ajalt	süvaveenitromboos, kägiveeni tromboos, vasokonstriksioon
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	sage	epistaksis, düspnoe
	aeg-ajalt	hemoptüüs, ninakinnisus, kopsuemboolia
Seedetrakti häired	sage	iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, ülakõhuvalu, soolegaasid
	aeg-ajalt	ebamugavustunne kõhus, kõhupuhitus, alakõhuvalu, anorektaalsed veenilaiendid, kõhukinnisus, eruktatsioon, gastroösofageaalne reflukshaigus, glossodüünia, hemorroidid, suu paresteesia, keele turse, keele häired
Maksa ja sapiteede häired	aeg-ajalt	portaalveeni tromboos
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	sage	lööve, akne, petehhia, sügelus
	aeg-ajalt	alopeetsia, naha kuivus, ekhümoos, hüperhidroos, pigmentatsioonihäired, sügelev lööve, nahaverejooks, nahaärritus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	sage	artralgia, seljavalu, jäsemevalu, müalgia, lihaste ja luustiku valu
	aeg-ajalt	artropaatia, ebamugavustunne jäsemetes, lihasspasmid, lihasnõrkus, lihas- ja luuvalu rindkeres
Neerude ja kuseteede häired	aeg-ajalt	hematuuria
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	aeg-ajalt	menorraagia, nibuvalu

Organsüsteemi klass MedDRA terminid*	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	väga sage	väsimus
	sage	asteenia
	aeg-ajalt	ebamugavustunne rinnus, näljatunne, valu, perifeerne turse
Uuringud	sage	vere glükoosisisalduse suurenemine, trombotsüütide arvu suurenemine**, vere glükoosisisalduse vähenemine, vere triglütseriidide sisalduse suurenemine, vere laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine, trombotsüütide arvu vähenemine, alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vere gastriinisalduse suurenemine
	aeg-ajalt	aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemine, vererõhu tõus, ebaregulaarne südametöö, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

* MedDRA versioon 19.1.

** Lastel tehtud kliinilises uuringus teatati trombotsütoosist ühel patsiendil uuringu põhifaasis ja ühel patsiendil avatud jätkufaasis.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Trombembooliad

Trombotsütopeenia ja kroonilise maksahaigusega patsientidel tehtud kliinilistes uuringutes ADAPT-1 ja ADAPT-2 tekkis kõrvaltoime portaalveeni tromboos ravi ajal ühel korral (n = 1 274-st avatrombopaagi saanud patsiendist), millest teatati 14 päeva pärast ravi lõpetamist Dopteletiga. Seda kõrvaltoimet loeti mittetõsiseks.

Kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga täiskasvanud patsientidel tehtud neljas kliinilises uuringus (koondandmed) täheldati trombembooliaid 7%-l (9/128) patsientidest. Ainus trombemboolianäht, mida esines rohkem kui ühel patsiendil, oli tserebrovaskulaarne atakk, mida esines 1,6%-l (2/128) patsientidest. Püsiva või kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga lastel täheldati trombembooliaid 1,4%-l (1/73) avatrombopaagi saanud patsientidest.

Trombotsütopeenia pärast ravi lõpetamist kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel

Kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel tehtud neljas kliinilises uuringus (koondandmed) täheldati pärast ravi katkestamist 8,6%-l (11/128) avatrombopaagiga ravitud patsientidest trombotsüütide arvu mõõduvat vähenemist allapoole ravieelset väärtust.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ülitundlikkusreaktsioonid, sh pruritus, lööve, näoturse ja keeleturse.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Spetsiaalne antidoot avatrombopaagi üleannustamise puhuks puudub. Üleannustamise või selle kahtluse korral tuleb Dopteleti annustamine lõpetada ja jälgida hoolikalt trombotsüütide arvu, sest avatrombopaag suurendab trombotsüütide arvu annusest sõltuvalt.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, teised süsteemsed hemostaatilised ained, ATC-kood: B02BX08

Toimemehhanism

Avatrombopaag on suu kaudu manustamisel toimiv väikesemolekuline trombopoetiini (TPO) retseptori agonist, mis stimuleerib megakarüotsüütide proliferatsiooni ja diferentseerumist luuüdi eellasrakkudest, mille tulemusena suureneb trombotsüütide produktsioon. Avatrombopaag ei konkureeri TPO-ga TPO retseptoriga seondumise pärast ning selle toime trombotsüütide produktsioonile lisandub TPO toimele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kroonilise maksahaiguse uuringud

Avatrombopaagi efektiivsust ja ohutust kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel, kellel oli trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l$ ja kellele oli kavas teha protseduur, uuriti 2 identse ülesehitusega mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus (ADAPT-1 ja ADAPT-2). Mõlemas uuringus määrati patsiendid väikese ravieelse trombotsüütide arvuga kohorti ($< 40 \times 10^9/l$) või suure ravieelse trombotsüütide arvuga kohorti (≥ 40 kuni $< 50 \times 10^9/l$), lähtudes nende ravieelsest trombotsüütide arvust. Patsiendid randomiseeriti seejärel suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas avatrombopaagi või platseebot.

Väikese ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis manustati patsientidele 60 mg avatrombopaagi või sellele vastavat platseebot üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul ning suure ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis manustati patsientidele 40 mg avatrombopaagi või sellele vastavat platseebot üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Tingimustele vastavatele patsientidele määrati nende protseduuri aeg (väheste veritsemisriskiga protseduurid, nagu endoskoopia ja kolonoskoopia (60,8%); mõõduka veritsemisriskiga protseduurid, nagu maksabiopsia ja kemoembolisatsioon maksarakkude kartsinoomi suhtes (17,2%); või suure veritsemisriskiga protseduurid, nagu hambaravi protseduurid ja raadiosageduslik ablatsioon (22,1%)) 5...8 päeva pärast nende viimast raviannust. Patsiendirühmad olid väikese ja suure ravieelse trombotsüütide arvuga kohordides sarnased ja neis olid 66% mehed ja 35% naised; mediaanne vanus oli 58 aastat ja neist olid 61% euroopiidsest rassist, 34% asiaadid ja 3% mustanahalised. Kokku 24,8% patsientidest olid ≥ 65 -aastased, 4,6% ≥ 75 -aastased ja ainult 1 (0,2%) oli ≥ 85 -aastane. Patsientide MELD-skoorid olid < 10 (37,5%), 10 kuni 14 (46,3%) ja > 14 kuni < 24 (16,2%) ning nende seas oli Childi-Turcotte-Pugh' A-klassi (56,4%), B-klassi (38,1%), ja C-klassiga (5,6%) patsiente.

Uuringusse ADAPT-1 randomiseeriti kokku 231 patsienti; 149 patsienti avatrombopaagi rühma ja 82 patsienti platseeborühma. Väikese ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis oli avatrombopaagiga ravitud rühmas keskmine ravieelne trombotsüütide arv $31,1 \times 10^9/l$ ja platseeborühmas $30,7 \times 10^9/l$. Suure ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis oli avatrombopaagiga ravitud patsientidel keskmine ravieelne trombotsüütide arv $44,3 \times 10^9/l$ ja platseeborühmas $44,9 \times 10^9/l$.

Uuringusse ADAPT-2 randomiseeriti kokku 204 patsienti; 128 patsienti avatrombopaagi rühma ja 76 patsienti platseeborühma. Väikese ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis oli avatrombopaagiga ravitud rühmas keskmine ravieelse trombotsüütide arv $32,7 \times 10^9/l$ ja platseeborühmas $32,5 \times 10^9/l$. Suure ravieelse trombotsüütide arvuga kohordis oli avatrombopaagiga ravitud rühmas keskmine ravieelse trombotsüütide arv $44,3 \times 10^9/l$ ja platseeborühmas $44,5 \times 10^9/l$.

Ravivastusega patsientidena määratleti patsiente, kes ei vajanud pärast randomiseerimist ja kuni 7 päeva pärast ettenähtud protseduuri verejooksu tõttu trombotsüütide ülekannet ega päästvat protseduuri. Tulemused on esitatud tabelis 5.

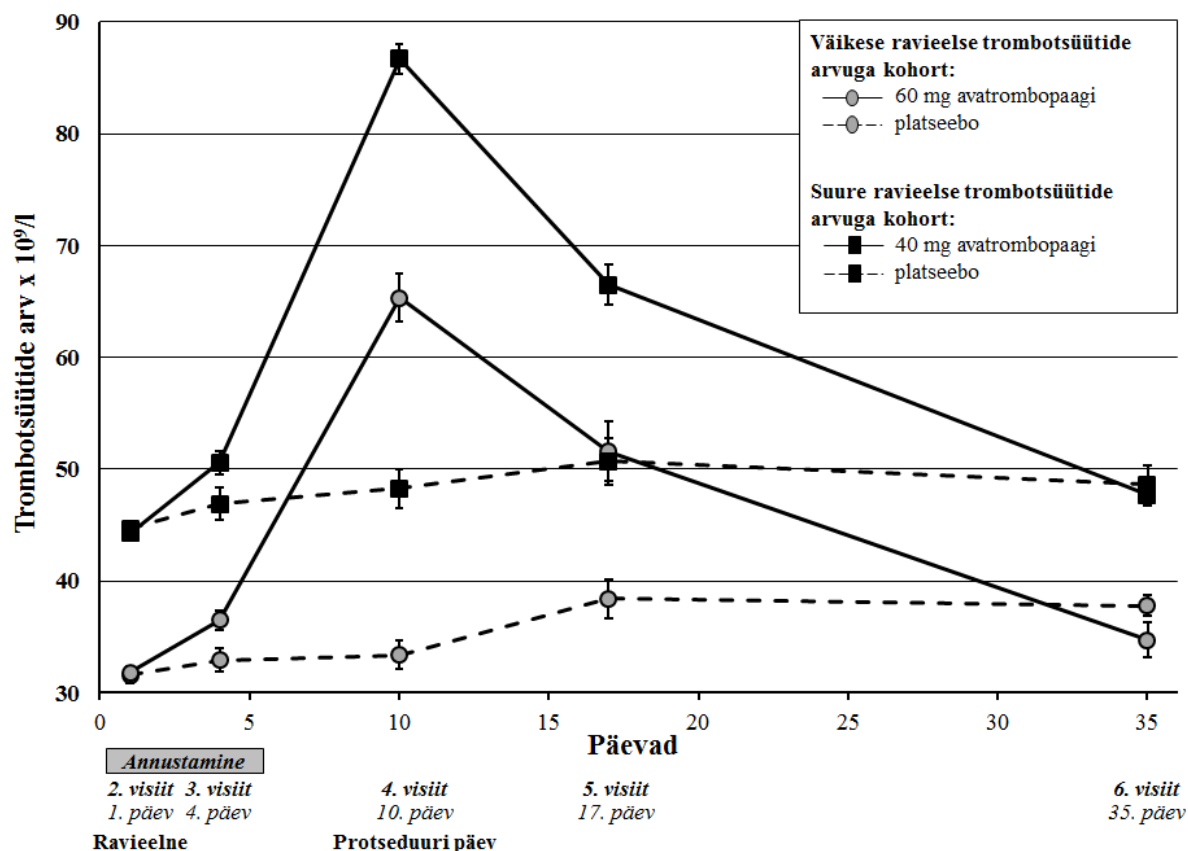
Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused ravieelse trombotsüütide arvu kohortide ja ravirühmade järgi – ADAPT-1 ja ADAPT-2

Väike ravieelne trombotsüütide arv (< 40 × 10 ⁹ /l).				
Kategooria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Platseebo (n = 48)	Avatrombopaag 60 mg (n = 90)	Platseebo (n = 43)	Avatrombopaag 60 mg (n = 70)
Uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud trombotsüütide ülekannet ega päästvat protseduuri verejooksu tõttu				
Ravivastusega osalejad 95% usaldusvahemik ^a	23% (11; 35)	66% (56; 75)	35% (21; 49)	69% (58; 79)
P-väärtus ^b	< 0,0001		0,0006	
Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati protseduuri päeval trombotsüütide arv ≥ 50 × 10 ⁹ /l				
Ravivastusega osalejad 95% usaldusvahemik ^a	4% (0; 10)	69% (59; 79)	7% (0; 15)	67% (56; 78)
P-väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombotsüütide arvu muutus ravieelselt protseduuri päevani				
Keskmine (standardhälve) × 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediaan × 10 ⁹ /l)	0,5	28,3	0,5	28,0
P-väärtus ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Suur ravieelne trombotsüütide arv (≥ 40 kuni $< 50 \times 10^9/l$).				
Kategooria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Platseebo (n = 34)	Avatrombopaag 40 mg (n = 59)	Platseebo (n = 33)	Avatrombopaag 40 mg (n = 58)
Uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud trombotsüütide ülekannet ega päästvat protseduuri verejooksu tõttu				
Ravivastusega osalejad 95% usaldusvahemik ^a	38% (22; 55)	88% (80; 96)	33% (17; 49)	88% (80; 96)
P-väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati protseduuri päeval trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l$				
Ravivastusega osalejad 95% usaldusvahemik ^a	21% (7; 34)	88% (80; 96)	39% (23; 56)	93% (87; 100)
P-väärtus ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombotsüütide arvu muutus ravieelselt protseduuri päevani				
Keskmine (standardhälve) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediaan $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P-väärtus ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Kahepoolne 95% usaldusvahemik normaalse lähendi põhjal. b Cochrani-Manteli-Haenszeli test. c Wilcoxon astakmargitest.				

Mõõdetud trombotsüütide arvude suurenemist aja jooksul täheldati mõlemas avatrombopaagi ravirühmas alates 4. päevast pärast annust, see oli maksimaalne 10. kuni 13. päeval ja vähenes seejärel 35. päevaks ravieelsele lähedaste tasemeteni (joonis 1); keskmine trombotsüütide arv jäi 17. päeval $50 \times 10^9/l$ või suuremaks (5. visiit).

Joonis 1. Keskmine trombotsüütide arv ($\pm$ standardviga) eri päevadel alates annustamise algusest, ravieelsete trombotsüütide arvu kohortide ja ravirühmade järgi – ADAPT-1 ja ADAPT-2 koondandmed



Avatrombopaagi efektiivsus oli III faasi uuringu koondrühmade (ADAPT-1 ja ADAPT-2) eri alarühmades sarnane. Uuringus osalejate osakaal, kes ei vajanud trombotsüütide ülekannet ega päästvat protseduuri verejooksu tõttu, oli üldjuhul eri alarühmades sarnane.

Kroonilise immuuntrombotsütopeenia uuringud

Dopteleti efektiivsust kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga täiskasvanud patsientidel hinnati III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topelpimedas platseebokontrolliga uuringus (uuring 302). Patsiendid olid varem saanud ühte või mitut varasemat kroonilise immuuntrombotsütopeenia vastast ravi ning nende skriinimisel ja ravieelselt määratud trombotsüütide arv oli keskmiselt $< 30 \times 10^9/l$. Patsiendid stratifitseeriti tsentraalselt splenektomia (tehtud või ei), trombotsüütide ravieelse arvu (≤ 15 või $> 15 \times 10^9/l$) ja samaaegselt kasutatavate kroonilise immuuntrombotsütopeenia ravimpreparaatide järgi ning randomiseeriti (2 : 1) saama 6 kuu jooksul kas avatrombopaagi või platseebot. Patsiendid said algannuse 20 mg üks kord ööpäevas; seejärel tiitriti annuseid trombotsüütide ravivastuse põhjal.

Lisaks sellele võisid patsiendid järk-järgult vähendada kooskasutatavate immuuntrombotsütopeenia ravimite annuseid ja kasutada hoorravimeid lähtuvalt kohalikest ravistandarditest. Mõlemas ravirühmas olid enam kui pooled patsientidest saanud eelnevat ravi ≥ 3 immuuntrombotsütopeenia ravimpreparaadiga ning 29% platseeborühma patsientidest ja 34% avatrombopaagirühma patsientidest oli eelnevalt tehtud splenektomia.

Kokku randomiseeriti 49 patsienti, 32 avatrombopaagirühma ja 17 platseeborühma; trombotsüütide ravieelne keskmine [SD] arv oli mõlemas ravirühmas sarnane (vastavalt $14,1 [8,6] \times 10^9/l$ ja $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Vanuse mediaan oli 44 aastat, 63% olid naissoost, 94% olid valgenahalised, 4% Aasia päritolu ja 2% mustanahalised. Kokku 8,2% patsientidest olid ≥ 65 -aastased; ≥ 75 -aastaseid patsiente ei osalenud. Avatrombopaagiga ravitud patsientide ekspositsiooni kestuse mediaan oli 26 nädalat, platseeborühmas oli see 6 nädalat. Selle uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kumulatiivne nädalate arv 6-kuulise raviperioodi jooksul, mil trombotsüütide arv püsis ilma hooravimeid kasutamata väärtusel $\geq 50 \times 10^9/l$. Avatrombopaagiga ravitud patsientidel püsis trombotsüütide arv ilma hooravimeid kasutamata väärtusel $\geq 50 \times 10^9/l$ kauem kui platseeborühma patsientidel (mediaan vastavalt 12,4 [0, 25] vs. 0 [0, 2] nädalat; $p < 0,0001$) (vt tabel 6).

Tabel 6. Trombotsüütide ravivastusega nädalate kumulatiivne arv – uuring 302

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja	Avatrombopaag (n = 32)	Platseebo (n = 17)
Trombotsüütide ravivastusega nädalate kumulatiivne arv*		
Keskmine (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediaan	12,4	0,0
Miimum, maksimum	0, 25	0, 2
Wilcoxon'i astaksummatesti p-väärtus	< 0,0001	

* Trombotsüütide ravivastusega nädalate kumulatiivne arv on määratletud kui nende nädalate koguarv, mil trombotsüütide arv püsis 6-kuulise raviperioodi jooksul ilma hooravimeid kasutamata väärtusel $\geq 50 \times 10^9/l$.

Lisaks oli suuremal osal avatrombopaagi ravirühma patsientidest trombotsüütide arv 8. päeval $\geq 50 \times 10^9/l$ võrreldes platseeboga (vastavalt 21/32; 66% vs. 0/17; 0,0%; 95% CI (47, 86); $p < 0,0001$). Ehkki üksikud uuritavad said ravi alguses samaaegselt immuuntrombotsütopeenias ravimpreparaate, vähenes avatrombopaagi ravirühmas samaaegselt kasutatavate immuuntrombotsütopeenias ravimpreparaatide kasutamine võrreldes ravieelsega suuremal osal patsientidest kui platseeborühmas (vastavalt 5/15; 33% vs. 0/7; 0,0%; 95% CI (12, 62); $p = 0,1348$).

Uuring püsiva või kroonilise immuuntrombotsütopeenias lastel

Dopteleti efektiivsust hinnati püsiva või kroonilise immuuntrombotsütopeenias lastel vanuses $\geq 1... < 18$ aastat tehtud randomiseeritud, topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus. 12 nädalat kestnud randomiseeritud ravi faasile (põhifaas) järgnes vabatahtlik jätkufaas, milles kõik patsiendid said avatrombopaagi.

Patsiendid pidid olema saanud esmase immuuntrombotsütopeenias diagnoosi ≥ 6 kuud tagasi ja neil pidi olema ebapiisav ravivastus vähemalt ühele varasemale ravile. Uuringusse registreeriti 75 patsienti, kes randomiseeriti saama avatrombopaagi või platseebot suhtega 3 : 1 kolmes vanusekohordis: $\geq 12... < 18$ -aastased ($n = 29$); $\geq 6... < 12$ -aastased ($n = 28$) ja $\geq 1... < 6$ -aastased ($n = 18$).

Esmase tulemusnäitaja oli trombotsüütide kestev ravivastus, mida määratleti kui nende patsientide osakaal, kellel saavutati ilma hooravimeid kasutamata põhifaasi 12-nädalasest raviperioodist 8 viimase nädala jooksul vähemalt 6-l kaheksast iganädalasest trombotsüütide arvu määramisest väärtus $\geq 50 \times 10^9/l$.

Teine esmane tulemusnäitaja (analüüsiti kui teisest tulemusnäitajast) oli trombotsüütide ravivastus, mida määratleti kui nende uuringus osalejate osakaal, kellel saavutati põhifaasis ilma hooravimeid kasutamata vähemalt 2 järjestikusel trombotsüütide hindamisel väärtus $\geq 50 \times 10^9/l$.

Tabel 7. Trombotsüütide kestev ravivastus ja trombotsüütide ravivastus – püsiva või kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga lastel tehtud III faasi uuring

Tulemusnäitaja	Avatrombopaag (n = 54)	Platseebo (n = 21)
Trombotsüütide kestev ravivastus, n% (esmane)		
Jah	15 (27,8)	0
Ei	39 (72,2)	21 (100,0)
Osakaalude erinevus (avatrombopaag – platseebo) (95% CI)	27,8 (15,8; 39,7)	
p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testi järgi (avatrombopaag vs. platseebo)	p = 0,0077 ^a	
Trombotsüütide ravivastus, n% (teine esmane)		
Jah	44 (81,5)	0
Ei	10 (18,5)	21 (100,0)
Osakaalude erinevus (avatrombopaag – platseebo) (95% CI)	81,5 (71,1; 91,8)	
p-väärtus Cochran-Manteli-Haenszeli testi järgi (avatrombopaag vs. platseebo)	p < 0,0001 ^a	

^a Tähistab p-väärtust Fisheri täpse testi järgi, mida kasutati Cochran-Manteli-Haenszeli testi asemel, kuna ravivastusega stratifitseeritute arv oli väike.

Märkus. Cochran-Manteli-Haenszeli testi tulemusi kohandati vanusekohordi ja trombotsüütide ravieelse arvu järgi.

Hooravi vajanud uuringus osalejate osakaal oli avatrombopaagiga ravi rühmas (7,4%) oluliselt väiksem (p = 0,0008) kui platseeborühmas (42,9%).

Lapsed

Euroopa Raviamet ei kohusta esitama Dopteletiga läbi viidud uuringute tulemusi maksahaigusele sekundaarse trombotsütopeeniaga laste kõikide alarühmade kohta (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Plasmakontsentratsiooni ja aja profiilile pärast avatrombopaagi suukaudset manustamist oli iseloomulik lühike viibeaeg (0,5...0,75 tundi) maksimaalse kontsentratsiooniga 6...8 tundi pärast annust. Mitmeannuselises farmakokineetika uuringus tervete vabatahtlikega saavutati stabiilne olek 5. annustamispäevaks. Tervete vabatahtlike uuringus osalejatega viidi läbi avatud, randomiseeritud, ristuva ja korduva ülesehitusega kliinilised uuringud suure ja vähese rasvasisaldusega toidu mõju hindamiseks avatrombopaagi biosaadavusele ja farmakokineetika varieeruvusele. Kumbagi tüüpi toidu manustamine avatrombopaagi kontsentratsiooni määra (C_{max}) ega ulatust (AUC) kliiniliselt oluliselt ei mõjutanud. Kuid koos toiduga manustamisel avatrombopaagi AUC ja C_{max} varieerumine isikute vahel ja samal isikul oluliselt vähenes (ligikaudu 50%) (vt lõigud 4.2 ja 4.5).

Koostoime toiduga

Avatrombopaagi manustamine koos suure või vähese rasvasisaldusega toidukorraga ei mõjutanud kliiniliselt oluliselt avatrombopaagi imendumise kiirust ega ulatust. Kuid avatrombopaagi manustamine suure ja vähese rasvasisaldusega toidukorraga vähendas avatrombopaagi farmakokineetika isikutevahelist ja samal isikul varieerumist ligikaudu 50%. Seetõttu on avatrombopaagi soovitatav manustada koos toiduga (vt lõik 4.2).

Jaotumine

In vitro uuringud näitasid, et avatrombopaag seondub ulatuslikult plasmavalkudega (> 96%). Avatrombopaagi näiv jaotumismaht trombotsütopeenias ja kroonilise maksahaigusega patsientidel on populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal ligikaudu 180 l ja kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga patsientidel ligikaudu 235 l, mis näitab avatrombopaagi ulatuslikku jaotumist.

Biotransformatsioon

Avatrombopaagi oksüdatiivset metabolismi vahendavad põhiliselt CYP2C9 ja CYP3A4. Avatrombopaag on p-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraat, kuigi avatrombopaagi samaaegsel manustamisel tugeva P-gp inhibiitoriga trombotsüütide arvu tõusus kliiniliselt olulisi erinevusi ei eeldata. *In vitro* uuringute põhjal muud transportvalgud (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ja OAT3) eeldatavalt avatrombopaagi jaotumises oluliselt ei osale.

Tabel 8. Ravimi koostoimed: muutused avatrombopaagi farmakokineetikas samaaegselt manustatava ravimpreparaadi toimetel

Samaaegselt manustatav ravimpreparaat*	Avatrombopaagi farmakokineetika geomeetriline keskmine suhe [90% usaldusvahemik] koos samaaegselt manustatava ravimiga või ilma (toime puudub = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Tugev CYP3A4 inhibiitor		
Itrakonasool	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Mõõdukas CYP3A ja CYP2C9 inhibiitor		
Flukonasool	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Mõõdukas CYP2C9 ja tugev CYP3A indutseerija		
Rifampiin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
P-gp inhibiitor		
Tsüklosporiin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
P-gp ja mõõdukas CYP3A inhibiitor		
Verapamiil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* stabiilses olekus, välja arvatud tsüklosporiin, mida manustati ühekordse annusena

Avatrombopaagi toime

Avatrombopaag ei ole CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ega CYP3A inhibiitor ega CYP1A, CYP2B6, CYP2C ja CYP3A indutseerija ning on CYP2C8 ja CYP2C9 nõrk indutseerija *in vitro*.

Avatrombopaag inhibeerib orgaaniliste anioonide transportereid (OAT) 1 ja 3 ja rinnavähi resistentsusvalku (BCRP), kuid mitte orgaanilisi anioone transportivaid polüpeptiide (OATP) 1B1 ja 1B3 ning orgaaniliste kationide transporterit (OCT) 2 *in vitro*.

Transportvalkude toimed

Avatrombopaag on P-glükoproteiini (P-gp) vahendatud transpordi substraat (vt tabel 8). Avatrombopaag ei ole OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ja OAT3 substraat.

Eritumine

Avatrombopaagi eritub valdavalt väljaheitega. Pärast ühekordse 20 mg annuse ^{14}C -avatrombopaagi manustamist tervetele meessoost vabatahtlikele väljus 88% annusest väljaheitega ja 6% uriiniga. Väljaheites sisaldus ravimiga seotud materjali 88%, millest tuvastati 77% lähteainena (34%) ja 4-hüdrosü-metaboliidina (44%). Plasmast avatrombopaagi metaboliite ei leitud.

Avatrombopaagi plasmast eritumise keskmine poolväärtusaeg (variatsioonikoefitsient, %) on ligikaudu 19 tundi (19%). Avatrombopaagi keskmine (variatsioonikoefitsient, %) kliirens on hinnanguliselt 6,9 l/h (29%).

Lineaarsus

Avatrombopaagi farmakokineetika oli pärast ühekordseid annuseid 10 mg (0,5-kordne väikseim heakskiidetud annus) kuni 80 mg (1,3-kordne suurim heakskiidetud annus) annusega proportsionaalne.

Erirühmad

Eakad

Avatrombopaagi plasmakontsentratsioonide populatsiooni farmakokineetika analüüs kliinilistes uuringutes tervete uuringus osalejatega ja kroonilisest maksahaigusest põhjustatud trombotsütopeeniaga patsientidega või tervete uuringus osalejatega ja immuuntrombotsütopeeniaga patsientidega, mis hõlmasid vastavalt 11% (84/787) ja 4% (24/577) uuringu populatsioonist vanuses ≥ 65 aastat, näitas, et vanus avatrombopaagi kontsentratsioone ei mõjuta (vt lõik 4.2).

Rassi- või rahvusrühmad

Avatrombopaagi plasmakontsentratsioonide populatsiooni farmakokineetika analüüs kliinilistes uuringutes tervete uuringus osalejatega, kroonilisest maksahaigusest põhjustatud trombotsütopeeniaga ja immuuntrombotsütopeeniaga patsientidega näitasid, et avatrombopaagi kontsentratsioonid olid kõigil uuritud rassidel sarnased.

Neerufunktsiooni kahjustus

Inimuuringute kohaselt ei ole neerude kaudu eritumine muutumatul kujul avatrombopaagi ega selle metaboliidi peamine eritumistee. Avatrombopaagi teadaoleva metabolismiprofiili põhjal ja arvestades, et uriiniga eritub ainult 6% annusest, loetakse neerukahjustuse mõju avatrombopaagi farmakokineetikale väga vähetõenäoliseks (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Avatrombopaagi populatsiooni farmakokineetika analüüs tervetel uuringus osalejatel ja kroonilisest maksahaigusest põhjustatud trombotsütopeeniaga patsientidel näitas, et tervetel vabatahtlikel ja kerge ja mõõduka neerukahjustusega uuringus osalejatel (kreatiniini kliirens ≥ 30 ml/min, Cockcroft-Gault) on kontsentratsioonid sarnased.

Avatrombopaagi farmakokineetikat ja farmakodünaamikat raske neerukahjustusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min, Cockcroft-Gault) patsientidel, sealhulgas hemodialüüsi vajavatel, ei ole uuritud.

Maksafunktsiooni kahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis hinnati avatrombopaagi plasmakontsentratsioone kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel lõppstaadiumis neeruhaiguse mudeli (*Model for End-Stage Liver Disease*, MELD) skooride ja Childi-Turcotte-Pugh' skooride põhjal. Avatrombopaagi kontsentratsioonide kliiniliselt olulisi erinevusi patsientidel, kellel olid Childi-Turcotte-Pugh' skoorid vahemikus = 5 kuni 12 või MELD-skoorid vahemikus = 4 kuni 23, võrreldes tervete vabatahtlikega ei täheldatud. Avatrombopaagi plasmakontsentratsioonid olid kesketes III faasi uuringutes viirusliku hepatiidi suhtes sekundaarse kroonilise maksahaigusega ($n = 242$), mittealkohoolse steatohepatiidiga ($n = 45$) ja alkohoolse maksahaigusega ($n = 49$) patsientidel võrreldavad, samuti võrreldavad kontsentratsioonidega tervetel uuringus osalejatel ($n = 391$). Kuna kättesaadavad andmed on piiratud, võib avatrombopaagi kasutada Childi-Pugh' C-klassi kuuluvatel patsientidel vaid sel juhul, kui sellest saadav eeldatav kasu ületab eeldatavaid riske.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Avatrombopaag ei stimuleeri trombotsüütide produktsiooni hiirtel, rottidel, ahvidel ega koertel TPO retseptori ainulaadse spetsiifilisuse tõttu. Seetõttu ei modelleeri nende loomadega tehtud uuringute andmed täielikult potentsiaalseid kõrvaltoimeid, mis seonduvad inimesel trombotsüütide arvu tõusuga avatrombopaagi toimel.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid vaid soovitatud kliinilistest maksimaalsetest annustest tunduvalt suuremate annuste manustamisel. Kesksetes korduva annusega uuringutes avaldus avatrombopaagi põhiline toksilisus suurte annuste korral maos ja piisavate ohutusvarudega võrreldes kontsentratsioonidega maksimaalse inimesele soovitatava annuse korral; need toimed olid ka korduvtoksilisuse uuringutes pöörduvad.

Kantserogenees

Kaks aastat kestnud kantserogeensuse uuringutes hiirte ja rottidega tekkis suurte annuste korral mao neuroendokriinsete rakkudega (enterokromafiini-laadsed rakud, ECL-rakud) seotud maokasvajaid (kartsinoide). Mao kartsinoidide põhjustas tõenäoliselt toksilisuse uuringutes täheldatud pikaajaline hüpergastrineemia. Hüpergastrineemiaga seotud mao kartsinoidide närilistel risk inimestele on väike või vähe oluline.

Avatrombopaag ei olnud mutageenne *in vitro* bakterite pöördmutatsiooni (AMES) testis ega klastogeneenne *in vitro* inimese lümfotsüütide kromosoomi kõrvalekallete analüüsis ega *in vivo* rottide luuüdi mikrotuumade analüüsis.

Toksikoloogilised ja/või farmakoloogilised uuringud loomadega

4-nädalastes või pikemates korduvtoksilisuse uuringutes täheldati hiirtel, rottidel ja Jaava makaakidel raviga seotud maokahjustusi. Neil liikidel seonduvad avatrombopaagiga histopatoloogilised muutused maopõhja näärmelise piirkonna limaskestas, millele oli iseloomulik näärmelise epiteeli degenerereerumine koos küpsete parietaalrakkude vähenemisega. Selle toimega ei kaasnenud põletikulist reaktsiooni ega tõendeid erosiooni või haavandi moodustumisest. Maokahjustuste raskusaste sõltus avatrombopaagi annusest ja manustamise kestusest ja paranemisperioodil oli selge suundumus tagasipöördumise suunas. Kontsentratsioonid (AUC) annuste korral, mis eri liikidel maokahjustusi ei põhjustanud, olid 3 kuni 33 korda suuremad kui kontsentratsioonid inimesel kasutatava maksimaalse soovitatava annuse korral.

Reproduktsiooni- ja arengutoksilisus

Avatrombopaag ei mõjutanud fertiilsust ega varast embrüonaalset arengut kontsentratsioonidel, mis ületasid isastel rottidel 22-kordselt ja emasloomadel 114-kordselt patsientidel täheldatud AUC-d soovitatava annuse 60 mg üks kord ööpäevas korral.

Eritumine piima

Avatrombopaag sisaldus pärast radiomärgistusega avatrombopaagi suukaudset manustamist lakteerivate rottide piimas. Avatrombopaagi farmakokineetika parameetrid piimas olid sarnased farmakokineetikaga plasmas, avatrombopaagiga seotud radioaktiivsuse kontsentratsioonide suhe (piima ja plasma vahel) oli 0,94.

Loomkatsed noorloomadega

Kümnenädalases noorrottidega tehtud toksikoloogia uuringus manustati avatrombopaagi annusevahemikus 20...300 mg/kg ööpäevas. Annuste juures kuni 300 mg/kg ööpäevas uuringuravimiga seotud suremust ega kliinilisi nähte ei täheldatud. Annuste 100 ja 300 mg/kg ööpäevas kasutamisel tekkis katseloomade maos annusest sõltuv degeneratsioon, regeneratiivne hüperplaasia ja näärmeepiteeli atroofia; isastel rottidel olid ekspositsiooni 100 mg/kg ööpäevas korral AUC-i näitajad 14 korda suuremad kui patsientidel, kes võtsid ravimit maksimaalses soovitatud annuses 60 mg üks kord ööpäevas. Avatrombopaag ei põhjustanud isastel noorrottidel muutusi maos ekspositsiooni korral, mis oli 7 korda suurem kui AUC-i näitajad patsientidel, kes võtsid ravimit maksimaalses soovitatud annuses 60 mg üks kord ööpäevas. Emasloomade neerudes täheldati annuste 300 mg/kg ööpäevas korral ka fokaalse mineraliseerumise sagenemist (lähtuvalt 60 mg ööpäevase annuse AUC-i näitajatest oli emasroti ekspositsioon 50 korda suurem kui inimesel).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Laktoosmonohüdraat
Mikrokristalliline tselluloos (E460(i))
Krospovidoon, B-tüüpi (E1202)
Kolloidne ränidioksiid, veevaba (E551)
Magneesiumstearaat (E470b)

Õhuke polümeerikate

Polüvinüülalkohol (E1203)
Talk (E553b)
Makrogool 3350 (E1521)
Titaandioksiid (E171)
Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (polüamiid- ja polüvinüülkloriid-laminaadiga alumiiniumfoolium läbisurutava alumiiniumist ja polüetüleentereftalaadist kattega) 10 või 15 õhukese polümeerikattega tabletiga. Karbis sisaldub üks blister 10 või 15 õhukese polümeerikattega tabletiga või kaks blistrit, mõlemas 15 õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 20. juuni 2019
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09. veebruar 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Rootsi

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doptelet 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid
avatrombopaag

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab avatrombopaagmaleaati koguses, mis vastab 20 mg avatrombopaagile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi, täiendavat teavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

10 õhukese polümeerikattega tabletti

15 õhukese polümeerikattega tabletti

30 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Doptelet 20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Doptelet 20 mg tabletid
avatrombopaag

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Doptelet 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid avatrombopaag

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Doptelet ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Dopteleti võtmist
3. Kuidas Dopteleti võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Dopteleti säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Doptelet ja milleks seda kasutatakse

Doptelet sisaldab toimeainet nimetusega avatrombopaag. See kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse trombopoetiini retseptori agonistideks.

Dopteleti kasutatakse kroonilise maksahaigusega patsientidel trombotsüütide vähesuse (ehk trombotsütopeeniat) raviks enne meditsiinilisi protseduure, millega kaasneb verejooksude oht.

Dopteleti kasutatakse esmase kroonilise immuuntrombotsütopeeniat tagajärjel vähenenud trombotsüütide arvuga täiskasvanute ravis, kui eelnev ravi immuuntrombotsütopeeniat ravimitega (näiteks kortikosteroidid või immunoglobuliinid) ei ole piisavalt hästi toiminud. Dopteleti toime suureneb trombotsüütide arv veres. Trombotsüüdid on vererakud, mis aitavad verel hüübida ja seega vähendavad või ennetavad verejookse.

2. Mida on vaja teada enne Dopteleti võtmist

Dopteleti ei tohi võtta

- kui olete avatrombopaagi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline. Kahtluste korral pidage enne Dopteleti kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Dopteleti võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga:

- kui teil on veenides või arterites verehüüvete tekkimise oht või on teie pereliikmetel verehüübeid esinenud;
- teil on teine verehaigus, mida nimetatakse müelodüsplastiliseks sündroomiks; Dopteleti võtmine võib müelodüsplastilist sündroomi süvendada.

Teil võib **verehüüvete tekkimise risk suurened**a vanemaks saades või kui:

- olete pidanud pikemat aega voodis olema;
- teil on vähk;
- võtate rasestumisvastaseid tablette või saate hormoonasendusravi;
- teil on hiljuti olnud operatsioon või vigastus;

- olete väga ülekaaluline;
- suitsetate;
- teil on kaugelearenenud krooniline maksahaigus.

Kui mõni eeltoodud hoiatustest puudutab teid või teil on selle suhtes kahtlusi, pidage enne Dopteleti kasutamist nõu arsti või apteekriga.

Vereanalüüsid trombotsüütide arvu määramiseks

Kui lõpetate Dopteleti võtmise, väheneb teie trombotsüütide arv tõenäoliselt ravieelsele väärtusele või koguni alla selle, millega kaasneb verejooksu tekkerisk. See võib toimuda mõne päeva jooksul. Trombotsüütide arvu jälgitakse ja arst arutab teiega sobivaid ettevaatusabinõusid.

Luuüdi proovid

Inimestel, kellel on probleeme luuüdiga, võivad sellised ravimid nagu Doptelet neid probleeme veelgi süvendada. Luuüdi muutuste tunnused võivad ilmuda ebanormaalsete näitajatena teie vereanalüüsides. Teie arst võib Dopteletiga ravi ajal võtta ka proovi luuüdi otseseks kontrollimiseks.

Lapsed ja noorukid

Ärge manustage Dopteleti alla 18 aasta vanustele. Ravimi ohutus ja efektiivsus sellel vanuserühmal ei ole teada.

Muud ravimid ja Doptelet

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kui te võtate muid immuuntrombotsütopeeniat ravimeid, peate Dopteleti võtmise ajal võib-olla võtma väiksema annuse või lõpetama nende võtmise.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Dopteleti ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja rasestumisvõimelistel naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Kui imetate last, pidage enne Dopteleti kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. See ravim võib imenduda rinnapiima. Teie arst aitab teil otsustada, kas imetamise kasulikkus ületab võimalikke riske teie imikule imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Doptelet eeldatavalt ei mõjuta teie autojuhtimise, jalgrattaga sõitmise või tööriistade või masinate kasutamise võimet.

Doptelet sisaldab laktoosi

Doptelet sisaldab laktoosi (suhkru liik). Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

3. Kuidas Dopteleti võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Kui teil on krooniline maksahaigus ja trombotsüütide arv on väike, peate planeerima oma protseduuri nii, et see toimuks 5...8 päeva pärast Dopteleti viimase annuse võtmist.

Kui teil on krooniline immuuntrombotsütopeeniat, ütleb arst teile, kui palju ja kui sageli Dopteleti võtta.

Kui palju võtta

Kui teil on krooniline maksahaigus ja teil seisab ees invasiivne protseduur

- Doptelet on saadaval 20 mg tablettidena. Tavaline soovitatav annus on 40 mg (2 tabletti) või 60 mg (3 tabletti) iga päev, 5 päeva järjest.
- Teie annus sõltub teie trombotsüütide arvust.
- Teie arst või apteeker ütleb teile, mitu tabletti ja millal on vaja võtta.

Kui teil on krooniline immuuntrombotsütopeenia

- Tavaline soovitatav algannus on 20 mg (1 tablett) ööpäevas. Kui võtate teatud muid ravimeid, võite vajada teistsugust algannust.
- Arst või apteeker ütleb teile, mitu tabletti võtta ja millal on vaja võtta.
- Arst jälgib regulaarselt teie trombotsüütide arvu ja vajaduse korral kohandab teie annust.

Selle ravimi võtmine

- Tabletid tuleb alla neelata tervelt koos toiduga igal Dopteleti võtmise päeval samal kellaajal.

Kui teil on krooniline maksahaigus ja väike trombotsüütide arv

- Alustage Dopteleti võtmist 10...13 päeva enne teile kavandatud meditsiinilist protseduuri.
- Arst või apteeker ütleb teile, mitu tabletti võtta ja millal on vaja võtta.

Kui teil on krooniline immuuntrombotsütopeenia

- Teie arst või apteeker ütleb teile, mitu tabletti võtta ja millal on vaja võtta.

Kui te võtate Dopteleti rohkem, kui ette nähtud

- Pidage kohe nõu arsti või apteekriga.

Kui te unustate Dopteleti võtta

- Võtke vahelejäanud annus niipea, kui see meelde tuleb, seejärel võtke oma järgmine annus tavalisel ajal.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Dopteleti võtmise

Võtke Dopteleti nii kaua, kui arst on teile öelnud. Ärge lõpetage Dopteleti võtmist, kui teie arst ei ole teile sellekohast juhist andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Öelge oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmist kõrvaltoimet.

Kroonilise maksahaigusega täiskasvanud patsientidel on seoses Dopteletiga raviga teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10st)

- väsimustunne

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- punaste vereliblede vähesus (aneemia);
- verehüüve portaalveenise (soolest maksa verd kandev veresoon), mis võib põhjustada valu või turset ülakõhus;
- luuvalu;

- lihasevalu;
- palavik.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid, sh näoturse, keeleturse ja nahamuutused, nt lööve ja sügelus.

Esmase kroonilise immuuntrombotsütopeeniaga täiskasvanud patsientidel on seoses Dopteletiga raviga teatatud järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sage (võib esineda enam kui 1 inimesel 10-st)

- väsimustunne;
- peavalu.

Sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- seljavalu, lihasevalu, liigesevalu, valu käsivartes või jalgades;
- ebamugavustunne või valu luudes, lihastes, liigessidemetes, kõõlustes ja närvides;
- iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhuvalu, kõhugaasid;
- peapööritus, ebamugavustunne peas, migreen;
- söögiisu vähenemine;
- nõrkustunne;
- ninaverejooksud;
- nahalööve, sügelus, akne, punased täpid nahal;
- kipitustunne, torkiv tunne või tuimus, mida tavaliselt nimetatakse „sipelgate jooksmise tundeks”;
- suurenenud põrn;
- hingeldus;
- kõrgenenud vererõhk;
- soodumus verevalumite või verejooksude tekkeks (trombotsüütide vähesus).

Sageli esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda vereanalüüsides

- rasvasisalduse suurenemine (kolesterool, triglütseriidid);
- suhkrusisalduse (glükoos) suurenemine või vähenemine veres;
- maksaensüümide (alaniini aminotransferaas) aktiivsuse suurenemine;
- laktaadi dehüdrogenaasi aktiivsuse suurenemine;
- gastriinisalduse suurenemine;
- vere punaliblede arvu vähenemine (aneemia);
- trombotsüütide arvu suurenemine või vähenemine.

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- veeni punetus, turse ja valu, mille on põhjustanud verehüüve;
- valu, turse ja valulikkus ühes jalas (tavaliselt sääres) koos naha soojenemisega kahjustatud piirkonnas (viitavad verehüübe tekkimisele süvaveenis);
- verehüübed ajast verd väljaviivates veenides;
- veresoonte ahenemine (vasokonstriksioon);
- äkiline õhupuudus, eriti kui sellega kaasneb terav valu rinnus ja/või kiire hingamine, mis võivad viidata verehüübele kopsudes;
- maksa verd sissetoovate veenide ummistus või ahenemine;
- insult või mikroinsult;
- südameinfarkt;
- ebaregulaarsed südamelöögid;
- hemorroidid;
- pärasoole veenide laienemine;
- nina, ninakõrvalkoobaste, kurgu, mandlite või keskkõrva põletik (turse) ja nakkus (ülemiste hingamisteede infektsioon);
- luuüdi armistumine;

- vee või kehavedelike kaotus (dehüdratsioon);
- söögiisu suurenemine, näljatunne;
- meeleolukõikumised;
- kõrvalekalded mõttetöös;
- maitse- ja lõhnameele, kuulmise, nägemise muutused
- probleemid silmadega, sealhulgas ärritus, ebamugavustunne, sügelus, turse, pisaravool, valgustundlikkus, nägemise hägustumine, nägemise halvenemine, nägemise kaotus;
- kõrvavalu;
- suurenenud tundlikkus igapäevastele helidele;
- vere kõhimine;
- ninakinnisus;
- valu, ebamugavustunne või puhitus kõhus
- kõhukinnisus;
- röhitsemine;
- kõrvetised;
- põletus- või torkimistunne suus;
- suu tuimus, keele turse, probleemid keelega;
- tuimus;
- juuste väljalangemine;
- paised;
- kuiv nahk;
- tumelillad täpid nahal (vere lekkimine veresoontest, verevalumid);
- liigne higistamine;
- nahavärvi muutused;
- sügelev lööve;
- nahaärritus;
- ebatavalised muutused liigeses;
- lihasekrampid, lihaste nõrkus;
- veri uriinis;
- vererohke menstruatsioon;
- nibuvalu;
- valu rindkeres;
- valu;
- valu jalgades või käsivartes.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed, mis võivad ilmneda vereanalüüsides

- bakterid veres;
- vere valgeliblede arvu suurenemine;
- vere rauasisalduse vähenemine;
- maksaensüümi (aspartaadi aminotransferaas) aktiivsuse suurenemine, kõrvalekalded maksaanalüüsides.

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- allergilised reaktsioonid, sh näoturse, keeleturse ja nahamuutused, nt lööve ja sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Dopteleti säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja igal blistril pärast 'Kõlblik kuni/EXP'. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Doptelet sisaldab

- Toimeaine on avatrombopaag. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab avatrombopaagmaleaati koguses, mis vastab 20 mg avatrombopaagile.
- Teised koostisosad on:
Tableti tuum: laktoosmonohüdraat (vt lõik 2 „Doptelet sisaldab laktoosi“); mikrokristalliline tselluloos [E460(i)]; krospovidoon, B-tüüpi [E1202]; kolloidne ränidioksiid, veevaba [E551]; magneesiumstearaat [E470b].
Õhuke polümeerikate: polüvinüülalkohol [E1203]; talk (E553b); makrogool 3350 [E1521]; titaandioksiid [E171]; kollane raudoksiid [E172].

Kuidas Doptelet välja näeb ja pakendi sisu

Doptelet 20 mg õhukese polümeerikattega tabletid (tabletid) on kahvatukollased, ümarad, kaksikkumerad ning märgistatud pimetrükiga „AVA“ ühel küljel ja „20“ teisel küljel.

Tablette tarnitakse karbis, milles on üks alumiiniumblister või kaks alumiiniumblistrit. Üks blister sisaldab 10 või 15 tabletti.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Rootsi

Infoleht on viimati uuendatud .

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.