

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Doptelet 20 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur avatrombopaga maleātu, kas atbilst 20 mg avatrombopaga (*avatrombopagum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 120,8 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Bāli dzeltena, apaļa, abpusēji izliekta apvalkotā 7,6 mm tablete, kurai vienā pusē iespiests „AVA” un otrā „20”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Doptelet ir paredzēts smagas trombocitopēnijas ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem plānots veikt invazīvu procedūru.

Doptelet ir paredzēts primāras hroniskas autoimūnas trombocitopēnijas (ATP) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem terapija ar citiem līdzekļiem (piem., kortikosteroīdi, imūnglobulīni) bijusi neveiksmīga.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi hematoloģisku slimību ārstēšanā. Doptelet jālieto vienā un tajā pašā dienas laikā (piem., no rīta vai vakarā) kopā ar ēdienu, tai skaitā arī tad, ja deva tiek lietota retāk nekā vienu reizi dienā.

Hroniska aknu slimība

Pirms Doptelet ievadīšanas un procedūras dienā jānoskaidro trombocītu skaitu, lai nodrošinātu atbilstošu trombocītu skaita palielināšanos, un nebūtu neprognozēti augsts trombocītu skaita pieaugums pacientu grupās, kas norādītas 4.4. un 4.5. apakšpunktā.

Ieteicamā avatrombopaga dienas deva ir atkarīga no pacienta trombocītu skaita (skatīt 1. tabulu). Dozēšana jāuzsāk 10 līdz 13 dienas pirms plānotās procedūras. Pacientam jāveic procedūra 5 līdz 8 dienas pēc pēdējās avatrombopaga devas.

1. tabula. Ieteicamās avatrombopaga dienas devas

Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	Deva vienreiz dienā	Dozēšanas ilgums
< 40	60 mg (trīs 20 mg tabletes)	5 dienas
≥ 40 līdz < 50	40 mg (divas 20 mg tabletes)	5 dienas

Ārstēšanas ilgums

Ierobežotas informācijas dēļ, avatrombopagu nevajadzētu lietot ilgāk par 5 dienām.

Izlaistas devas

Ja deva ir izlaista, tā jālieto, tiklīdz par to atceras. Nedrīkst lietot divas devas vienlaicīgi, lai kompensētu aizmirsto devu. Nākamā deva jālieto nākamajā dienā parastajā laikā.

Hroniska autoimūnā trombocitopēnija

Jālieto mazākā Doptelet deva, kas nepieciešama, lai sasniegtu un uzturētu trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$, kas nepieciešams asiņošanas riska samazināšanai. Nelietot avatrombopagu, lai normalizētu trombocītu skaitu. Klīniskajos pētījumos trombocītu skaits parasti palielinājās 1 nedēļas laikā pēc avatrombopaga lietošanas uzsākšanas un samazinājās 1 līdz 2 nedēļu laikā pēc lietošanas pārtraukšanas.

Sākotnējā dozēšanas shēma

Doptelet ieteicamā sākuma deva ir 20 mg (1 tablete) vienu reizi dienā kopā ar uzturu.

Uzraudzība un devas pielāgošana

Pēc ārstēšanas uzsākšanas jānosaka trombocītu skaits vismaz vienu reizi nedēļā, kamēr tiek sasniegts stabils trombocītu skaits diapazonā no $\geq 50 \times 10^9/l$ līdz $\leq 150 \times 10^9/l$. Trombocītu skaita kontrole pirmo ārstēšanas nedēļu laikā ir jāveic divas reizes nedēļā pacientiem, kuri lieto tikai avatrombopagu vienu vai divas reizes nedēļā. Kontrole divas reizes nedēļā jāveic arī pēc devas pielāgošanas ārstēšanas laikā.

Sakarā ar iespējamo trombocītu skaita palielināšanās risku virs $400 \times 10^9/l$ pirmajās ārstēšanas nedēļās, pacientu stāvoklis ir rūpīgi jākontrolē, lai noteiktu, vai nerodas trombocitozes pazīmes vai simptomi. Pēc stabila trombocītu skaita sasniegšanas trombocītu skaits ir jānosaka vismaz reizi mēnesī. Pēc avatrombopaga lietošanas pārtraukšanas trombocītu skaits vienu reizi nedēļā ir jānosaka vismaz 4 nedēļas.

Devas pielāgošana (skatīt 2. tabulu un 3. tabulu) ir atkarīga no trombocītu skaita. Nepārsniegt dienas devu 40 mg (2 tabletes).

2. tabula. Avatrombopaga devas pielāgošana pacientiem ar primāru hronisku autoimūnu trombocitopēniju

Trombocītu skaits ($\times 10^9/l$)	Devas pielāgošana vai rīcība
< 50 pēc vismaz 2 ārstēšanas nedēļām ar avatrombopagu	• Palielināt par <i>vienu devas līmeni</i> saskaņā ar 3. tabulu. • Uzgaidīt 2 nedēļas, lai novērtētu šī režīma iedarbību un veiktu turpmāku devas pielāgošanu.
Diapazonā no > 150 līdz ≤ 250	• Samazināt par <i>vienu devas līmeni</i> saskaņā ar 3. tabulu. • Uzgaidīt 2 nedēļas, lai novērtētu šī režīma iedarbību un veiktu turpmāku devas pielāgošanu.
> 250	• Pārtraukt avatrombopaga lietošanu. • Palielināt trombocītu skaita kontroli līdz divām reizēm nedēļā. • Tiklīdz trombocītu skaits ir mazāks nekā $100 \times 10^9/l$, samazināt par <i>vienu devas līmeni</i> saskaņā ar 3. tabulu un atsākt ārstēšanu.
< 50 pēc 4 ārstēšanas nedēļām ar 40 mg avatrombopaga vienu reizi dienā	• Pilnībā pārtraukt avatrombopaga lietošanu.
> 250 pēc 2 ārstēšanas nedēļām ar 20 mg avatrombopaga reizi nedēļā	• Pilnībā pārtraukt avatrombopaga lietošanu.

3. tabula. Avatrombopaga devas līmeņi, ko izmantot devas pielāgošanai pacientiem ar primāru hronisku autoimūnu trombocitopēniju

Deva[‡]	Devas līmenis
40 mg vienu reizi dienā	6
40 mg trīs reizes nedēļā <i>UN</i> 20 mg pārējās četras nedēļas dienas	5
20 mg vienu reizi dienā*	4
20 mg trīs reizes nedēļā	3
20 mg divas reizes nedēļā <i>VAI</i> 40 mg vienu reizi nedēļā	2
20 mg vienu reizi nedēļā	1

* Sākotnējais devu režīms visiem pacientiem, *izņemot* pacientus, kuri lieto *vidēji spēcīgus vai spēcīgus dubultos* CYP2C9 un CYP3A4/5 *inducētājus* vai *inhibitorus* vai tikai CYP2C9.

[‡] Pacientiem, kuri avatrombopagu lieto retāk nekā vienu reizi dienā, zāles katru nedēļu jālieto konsekventi.

3. devas līmenis: trīs nesecīgas dienas nedēļā, piem., pirmdiena, trešdiena un piektdiena

2. devas līmenis: divas nesecīgas dienas nedēļā, piem., pirmdiena un piektdiena

1. devas līmenis: viena un tā pati diena katru nedēļu, piem., pirmdiena

Ja deva tiek izlaista, pacientam jālieto izlaistā avatrombopaga deva, tiklīdz viņš to atceras. Pacients nedrīkst lietot divas devas vienlaicīgi, lai aizstātu aizmirsto devu, un viņam jālieto nākamā deva saskaņā ar pašreizējo režīmu.

Avatrombopagu var lietot papildus citām zālēm ATP ārstēšanai. Kombinējot avatrombopagu ar citām zālēm primāras ATP ārstēšanai, jākontrolē trombocītu skaits, lai nepieļautu trombocītu skaita novirzes ārpus ieteicamā diapazona un noteiktu, vai ir jāsamazina abu zāļu deva.

Lietošanas pārtraukšana

Pilnībā pārtraukt avatrombopaga lietošanu, ja trombocītu skaits nepalielinās līdz $\geq 50 \times 10^9/l$, 4 nedēļas lietojot maksimālo devu 40 mg vienu reizi dienā. Pārtraukt Doptelet lietošanu, ja trombocītu skaits ir lielāks nekā $250 \times 10^9/l$, 2 nedēļas lietojot 20 mg vienu reizi nedēļā.

Ieteicamā deva, ja pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju vienlaicīgi tiek lietoti vidēji spēcīgi vai spēcīgi dubultie CYP2C9 un CYP3A4/5 inducētāji vai inhibitori vai tikai CYP2C9. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju, kuri vienlaicīgi lieto citas zāles, ir norādīta 4. tabulā.

4. tabula. Avatrombopaga ieteicamā sākuma deva pacietiem ar primāru hronisku autoimūnu trombocitopēniju atkarībā no vienlaicīgi lietotām zālēm

Vienlaicīgi lietotās zāles	Ieteicamā sākuma deva
Vidēji spēcīgi vai spēcīgi dubultie CYP2C9 un CYP3A4/5 inhibitori, vai tikai CYP2C9 (piem., flukonazols)	20 mg (1 tablete) trīs reizes nedēļā
Vidēji spēcīgi vai spēcīgi dubultie CYP2C9 un CYP3A4/5 inducētāji, vai tikai CYP2C9 (piem., rifampicīns, enzalutamīds)	40 mg (2 tabletes) vienu reizi dienā

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Devas pielāgošana nav nepieciešama 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Avatrombopags netiek izvadīts caur nierēm, tādēļ pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Avatrombopags nav pētīts pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem (*Child-Pugh* A klase) līdz vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama.

Ierobežotas pieejamās informācijas dēļ avatrombopaga drošums un efektivitāte pacientiem ar smagiem aknu darbības bojājumiem (*Child-Pugh* C klase, MELD rādītājs > 24) nav noteikta (skatīt 4.4. apakšpunktu). Devas pielāgošana šiem pacientiem nav nepieciešama. Pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem avatrombopaga terapiju drīkst uzsākt tikai, ja paredzamais ieguvums atsver paredzamo risku (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Blakusslimības

Tā kā dati ir ierobežoti vai nav pieejami, nav noteikts avatrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot pieaugušiem pacientiem ar hronisku ATP un cilvēka imūndeficīta vīrusu [HIV], C hepatīta vīrusu [CHV] vai personām ar zināmu sistēmas sarkano vilkēdi, akūtu hepatītu, aktīvu hronisku hepatītu, cirozi, limfoproliferatīvu slimību, mieloproliferatīviem traucējumiem, leikozi, mielodisplāziju (MDS), vienlaicīgu ļaundabīgu audzēju un būtisku kardiovaskulāru slimību (piem., III/IV pakāpes sastrēguma sirds mazspēja, ātriju fibrilāciju, stāvokli pēc koronāro artēriju šuntēšanas vai stenta ievietošanas).

Pediātriskā populācija

Avatrombopaga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 1 gadam, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Pašlaik pieejamie dati pediātriskiem pacientiem no 1 gada līdz 18 gadu vecumam ir sniegti 4.8. un 5.1. apakšpunktā.

CYP2C9 funkcionēšanas zuduma polimorfismi

Avatrombopaga iedarbība pacientiem ar CYP2C9*2 un CYP2C9*3 funkcionēšanas zuduma polimorfismiem var pastiprināties. Veseliem indivīdiem (n = 2), kuri bija homozigoti pret šīm mutācijām (vāji metabolizētāji), iedarbība bija aptuveni 2 reizes lielāka nekā cilvēkiem ar savvaļas tipa CYP2C9.

Lietošanas veids

Doptelet ir paredzēts iekšķīgai lietošanai, un tabletes jālieto kopā ar uzturu (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Trombotiski/trombemboliski notikumi

Ir zināms, ka pacientiem ar hronisku aknu slimību ir paaugstināts trombembolisko notikumu risks. Pacientiem ar hronisku aknu slimību un trombocītu skaitu $> 200 \times 10^9/l$, kuri saņēma trombopoetīna receptoru agonistu, ziņots par biežāku vārtu vēnas trombozes rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju, kuri lietoja avatrombopagu, trombemboliski notikumi (arteriāli vai venozi) radās 7% gadījumu (9/128) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Doptelet nav pētīts pacientiem, kam iepriekš bijuši trombemboliski notikumi. Jāapsver iespējamais paaugstinātais trombozes risks, lietojot Doptelet pacientiem ar zināmiem trombembolijas riska faktoriem, tostarp, bet ne tikai ģenētiskiem protrombotiskiem stāvokļiem (piemēram, Leiden V faktors, protrombīns 20210A, antitrombīna deficīts vai C vai S proteīna deficīts), iegūtiem riska faktoriem (piemēram, antifosfolipīdu sindroms), gados vecākiem pacientiem, ilgstošas imobilizācijas, ļaundabīga audzēja, kontracepcijas līdzekļu un hormonu aizstājterapijas, operācijas/traumas, aptaukošanās gadījumā un smēķējošiem pacientiem. Doptelet nedrīkst lietot pacientiem ar hronisku aknu slimību vai hronisku autoimūnu trombocitopēniju, lai mēģinātu normalizēt trombocītu skaitu.

QTc pagarināšanās vienlaicīgas citu zāļu lietošanas gadījumā

Doptelet klīniski būtiski nepagarināja QT intervālu pie iedarbības, kāda tiek sasniegta, lietojot 40 mg un 60 mg devu. Lietojot lielāko ieteicamo terapeitisko devu režīmu, nav paredzama vidējā QTc pagarināšanās > 20 msek., ņemot vērā apkopoto klīnisko pētījumu datu analīzi pacientiem ar hronisku aknu slimību. Tomēr jāievēro piesardzība, ja Doptelet lieto vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem dubultiem CYP3A4/5 un CYP2C9 inhibitoriem vai vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem, jo šīs zāles var pastiprināt avatrombopaga iedarbību. Jāievēro piesardzība arī pacientiem ar CYP2C9 funkcionēšanas zuduma polimorfismiem, jo tie var pastiprināt avatrombopaga iedarbību.

Trombocitopēnijas atkārtošāns un asiņošana pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju

Visticamāk, pārtraucot ārstēšanu ar avatrombopagu, trombocitopēnija ATP pacientiem atkārtosies. Pēc avatrombopaga lietošanas pārtraukšanas trombocītu skaits vairumam pacientu atgriezās sākotnējā līmenī 2 nedēļu laikā – tas palielina asiņošanas risku, un dažos gadījumos var rasties asiņošana. Asiņošanas risks palielinās, ja tiek pārtraukta avatrombopaga terapija un vienlaicīgi tiek lietoti antikoagulanti vai antiagreganti. Pārtraucot ārstēšanu ar avatrombopagu, pacienti rūpīgi jāuzrauga, vai viņiem nesamazinās trombocītu skaits, un jāveic pasākumi asiņošanas profilaksei. Ja ārstēšana ar avatrombopagu tiek pārtraukta, ieteicams atsākt ATP terapiju saskaņā ar pašreizējām ārstēšanas vadlīnijām. Papildu ārstnieciskie pasākumi var ietvert antikoagulantu un/vai antiagregantu lietošanas pārtraukšanu, antikoagulējošās iedarbības neitralizāciju vai trombocītu atbalsta terapiju.

Retikulīna līmeņa palielināšanās kaulu smadzenēs

Uzskata, ka retikulīna līmeņa palielināšanos kaulu smadzenēs izraisa trombopoetīna (TPO) receptoru stimulācija, kas, savukārt, palielina megakariocītu skaitu kaulu smadzenēs, kas vēlāk var izdalīt citokīnus. Par palielinātu retikulīna līmeni var liecināt morfoloģiskas izmaiņas perifēro asiņu šūnās, un to iespējams noteikt, veicot kaulu smadzeņu biopsiju. Tāpēc pirms ārstēšanas ar avatrombopagu un tās laikā ieteicams noteikt šūnu morfoloģiskās izmaiņas perifēro asiņu uztriepē un pilnā asins ainā (PAA).

Ja ārstēšana vairs nav efektīva un pacientiem tiek konstatētas novirzes perifēro asiņu uztriepē, avatrombopaga lietošana jāpārtrauc, jāveic fizikālā izmeklēšana un kaulu smadzeņu biopsija ar atbilstošu krāsošanu, lai noteiktu retikulīnu. Jāveic salīdzināšana ar iepriekšējo kaulu smadzeņu biopsiju, ja tāda pieejama. Ja ārstēšana ir efektīva, bet pacientam tiek konstatētas izmaiņas perifēro asiņu uztriepē, ārstam jārikojas atbilstoši klīniskai situācijai, tai skaitā jāapsver kaulu smadzeņu biopsijas veikšana un vēlreiz jāizvērtē avatrombopaga un citu ATP ārstēšanas veidu riski un ieguvumi.

Mielodisplastiskā sindroma (MDS) progresēšana

Doptelet efektivitāte un drošums, lietojot to MDS izraisītas trombocitopēnijas ārstēšanai, nav pierādīts. Doptelet nedrīkst lietot ārpus klīniskajiem pētījumiem MDS izraisītas trombocitopēnijas ārstēšanai.

Pastāv teorētiska iespējamība, ka trombopoetīna receptora (TPO-R) agonisti varētu veicināt esošu hematoloģisku ļaundabīgu audzēju, piemēram, MDS, progresēšanu. TPO-R agonisti ir augšanas faktori, kas izraisa trombopoēzes progenitoru šūnu vairošanos, diferencēšanos un trombocītu veidošanos. TPO-R galvenokārt sastopami uz mieloīdās līnijas šūnu virsmām.

ATP diagnozi pieaugušiem un gados vecākiem pacientiem ir jāapstiprina, izslēdzot citus klīniskos stāvokļus, kuriem raksturīga trombocitopēnijas, it īpaši izslēdzot MDS diagnozi. Jāapsver kaulu smadzeņu aspirāta un biopsijas paņemšana slimības un ārstēšanas laikā, it īpaši pacientiem, kuri ir vecāki par 60 gadiem, tiem, kuriem ir sistēmiski simptomi vai patoloģiski simptomi, piemēram, palielināts blastu šūnu skaits perifērajās asinīs.

Smagi aknu darbības traucējumi

Informācija par avatrombopaga lietošanu pacientiem ar smagiem (*Child-Pugh* C klase, MELD rādītājs > 24) aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Avatrombopagu drīkst lietot šādiem pacientiem tikai, ja paredzamais ieguvums atsver paredzamo risku (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem jāatbalsta saskaņā ar klīnisko praksi, rūpīgi uzraugot vai nerodas aknu encefalopātijas pasliktināšanās vai jaunas lēkmes agrīnas pazīmes, ascīti un nosliece uz trombozi vai asiņošanu, rūpīgi uzraugot aknu darbības testus, testus, ko izmanto asins recēšana stāvokļa noteikšanai un portālo asinsvadu caurskatīšanai pēc nepieciešamības.

Pacienti ar *Child Pugh* C klases aknu slimību, kuri lieto avatrombopagu pirms invazīvas procedūras, jāizvērtē procedūras dienā, vai nav neprognozēti augsts trombocītu skaita pieaugums.

Lietošana pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem tiek veiktas invazīvas procedūras

Ārstēšanas ar Doptelet mērķis ir palielināt trombocītu skaitu. Lai gan ieguvuma-riska profils procedūrām, kas nav īpaši iekļautas klīniskajos pētījumos, ir salīdzināms, avatrombopaga efektivitāte un drošums nav noteikti nozīmīgās operācijās, piemēram, laparotomijā, torakotomijā, atklātā sirds operācijā, kraniotomijā vai orgānu ekscīzijā.

Atkārtota ārstēšana pacientiem ar hronisku aknu slimību, kuriem tiek veiktas invazīvas procedūras

Informācija par avatrombopaga lietošanu pacientiem, kuri iepriekš lietojuši avatrombopagu, ir ierobežota.

Lietošana vienlaicīgi ar interferonu saturošiem līdzekļiem

Zināms, ka interferonu saturoši līdzekļi samazina trombocītu skaitu, tāpēc tas jāņem vērā, lietojot avatrombopagu vienlaicīgi ar interferonu saturošiem līdzekļiem.

Laktoze

Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-gp inhibitori

Avatrombopaga vienlaicīga lietošana ar P-gp inhibitoriem izraisīja iedarbības izmaiņas, kas nebija klīniski nozīmīgas. Devas pielāgošana netiek ieteikta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

CYP3A4/5 un CYP2C9 inhibitori

Avatrombopaga vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem dubultiem CYP3A4/5 un CYP2C9 inhibitoriem (piem., flukonazolu) pastiprina avatrombopaga iedarbību. Paredzams, ka avatrombopaga vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP2C9 inhibitoriem pastiprinās avatrombopaga iedarbību.

Hroniska aknu slimība

Nav sagaidāms, ka avatrombopaga iedarbības pieaugumam būs klīniski nozīmīga ietekme uz trombocītu skaitu 5 dienu ārstēšanas gaitā, tādēļ devas pielāgošana netiek ieteikta. Tomēr šie pacienti jāizvērtē procedūras dienā, vai nav neprognozēti liels trombocītu skaita pieaugums (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Hroniska autoimūnā trombocitopēnija

Lietojojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem dubultiem CYP2C9 un CYP3A4/5 inhibitoriem, jāsamazina avatrombopaga sākuma devu (skatīt 4. tabulu un 4.2. apakšpunktu). Sākuma devas samazināšana jāapsver arī pacientiem, kuri saņem vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP2C9 inhibitoru.

Ja pacientiem, kuri lieto avatrombopagu, tiek uzsākta vidēji spēcīgu vai spēcīgu dubulto CYP2C9 un CYP3A4/5 inhibitoru vai vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP2C9 inhibitoru lietošana, jākontrolē trombocītu skaits un pēc nepieciešamības jāpielāgo avatrombopaga deva (skatīt 2. tabulu, 3. tabulu un 4.2. apakšpunktu).

CYP3A4/5 un CYP2C9 inducētāji

Vienlaicīga vidēji spēcīgu vai spēcīgu dubulto CYP3A4/5 un CYP2C9 inducētāju (piem., rifampicīna, enzalutamīda) lietošana pavājina avatrombopaga iedarbību un var izraisīt trombocītu skaita samazināšanos. Paredzams, ka avatrombopaga vienlaicīga lietošana ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP2C9 inducētājiem pavājinās avatrombopaga iedarbību.

Hroniska aknu slimība

Lietojojot zāles 5 dienas ilgi, nav sagaidāma avatrombopaga iedarbības pavājināšanās, kas varētu klīniski būtiski ietekmēt trombocītu skaitu. Devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Hroniska autoimūnā trombocitopēnija

Lietojot vienlaicīgi ar vidēji spēcīgu vai spēcīgu dubulto CYP2C9 un CYP3A4/5 inducētāju, jāpalielina ieteicamo Doptelet sākuma deva (skatīt 4. tabulu un 4.2. apakšpunktu). Sākuma devas palielināšana jāapsver arī pacientiem, kuri saņem vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP2C9 inducētāju.

Ja pacientiem, kuri lieto avatrombopagu, tiek uzsākta vidēji spēcīgu vai spēcīgu dubulto CYP2C9 un CYP3A4/5 inducētāju vai vidēji spēcīgu vai spēcīgu CYP2C9 inducētāju lietošana, jākontrolē trombocītu skaits un pēc nepieciešamības jāpielāgo deva (skatīt 2. tabulu, 3. tabulu un 4.2. apakšpunktu).

Zāles ATP ārstēšanai

Zāles, ko klīnisko pētījumu laikā izmantoja ATP ārstēšanai kombinācijā ar avatrombopagu, ietvēra kortikosteroīdus, danazolu, dapsonu un intravenozi ievadāmus imūnglobulīnus (i.v. Ig). Kombinējot avatrombopagu ar citām zālēm ATP ārstēšanai, jākontrolē trombocītu skaits, lai nepieļautu trombocītu skaita novirzes ārpus ieteicamā diapazona.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par avatrombopaga lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem, kas pierāda reproduktīvo toksicitāti, nav pietiekami (skatīt 5.3. apakšpunktu). Doptelet grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Dati par avatrombopaga klātbūtni cilvēka pienā, ietekmi uz bērnu, kas tiek barots ar krūti, vai ietekmi uz piena rašanos nav pieejami. Nav zināms, vai avatrombopags vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā. Avatrombopags tika konstatēts laktējošu žurku mātišu pienā; skatīt 5.3. apakšpunktu. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Doptelet, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Avatrombopaga ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav noteikta, un nevar izslēgt risku. Pētījumos ar dzīvniekiem avatrombopagam nebija ietekmes uz tēviņu vai mātišu auglību vai agrīno embriogēnēzi žurkām (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Doptelet neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Hroniska aknu slimība

Avatrombopaga drošumu novērtēja divos randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos pētījumos, ADAPT-1 un ADAPT-2, kuros 430 pacienti ar hronisku aknu slimību un trombocitopēniju saņēma vai nu avatrombopagu (n = 274), vai placebo (n = 156), un tika veikts 1 drošuma novērtējums pēc devas lietošanas.

Hroniska autoimūnā trombocitopēnija

Avatrombopaga drošumu pieaugušiem pacientiem novērtēja trīs kontrolētos pētījumos un vienā nekontrolētā pētījumā, kurā tika iekļauts 161 pacients ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju. Apkopotajos drošuma datos no šiem četriem pētījumiem tika iekļauti 128 pacienti, kuri bija saņēmuši avatrombopagu ar mediāno lietošanas ilgumu 29 nedēļas.

Avatrombopaga drošumu pediatriem pacientiem vecumā no ≥ 1 līdz < 18 gadiem ar pastāvīgu vai hronisku trombocitopēniju novērtēja randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā ar 12 nedēļu dubultmaskētu pamatfāzi, kam sekoja izvēles atklāta pagarinājuma fāze, kurā pacienti varēja saņemt avatrombopagu līdz 2 gadiem. Pamatfāzes drošuma dati ietver 54 pacientus, kuri avatrombopagu saņēma ar mediāno lietošanas ilgumu 12 nedēļas. Ar avatrombopagu ārstēto pediatriko pacientu vispārējais drošuma profils ir salīdzināms ar pieaugušo pacientu drošuma profilu.

Nevēlamās blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tabulā tālāk informācija par visām nevēlamām blakusparādībām apkopota pēc ieteiktā termina, orgānu sistēmas klases un rašanās biežuma. Biežums definēts šādi: Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Pētījuma populācija ar hronisku aknu slimību

Orgānu sistēmu klase (MedDRA terminoloģija*)	Bieži	Retāk	Nav zināms
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Anēmija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Vārtu vēnas tromboze	
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Kaulu sāpes Mialģija	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Nogurums	Pireksija	

* Reglamentējošām aktivitātēm paredzētās medicīniskās vārdnīcas (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*) 19.1. versija.

Pētījuma populācija ar hronisku primāru autoimūnu trombocitopēniju

Orgānu sistēmu klase MedDRA terminoloģija*	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Furunkuls, septisks tromboflebīts, augšējo elpceļu infekcija
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	Retāk	Mielofibroze
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Bieži	Trombocitopēnija, anēmija, splenomegālija
	Retāk	Leikocitoze
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināms	Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Bieži	Hiperlipidēmija, samazināta apetīte
	Retāk	Dehidratācija, hipertrigliceridēmija, palielināta apetīte, dzelzs deficīts
Psihiskie traucējumi	Retāk	Garastāvokļa svārstības

Orgānu sistēmu klase MedDRA terminoloģija*	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Nervu sistēmas traucējumi	Ļoti bieži	Galvassāpes
	Bieži	Reibonis, diskomforta sajūta galvā, migrēna, parestēzijas
	Retāk	Cerebrovaskulārs notikums, kognitīvi traucējumi, disgeizija, hipestēzija, jušanas traucējumi, pārejoša išēmiska lēkme
Acu bojājumi	Retāk	Neparasta sajūta acī, acs kairinājums, acs nieze, acs pietūkums, pastiprināta asarošana, diskomforta sajūta acī, fotofobija, tīklenes artērijas oklūzija, neskaidra redze, redzes traucējumi
Ausu un labirinta bojājumi	Retāk	Sāpes ausī, hiperakūzija
Sirds funkcijas traucējumi	Retāk	Miokarda infarkts
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipertensija
	Retāk	Dziļo vēnu tromboze, jūga vēnas tromboze, vazokonstrikcija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Deguna asiņošana, elpas trūkums
	Retāk	Asins atklepošana, aizlikts deguns, plaušu embolija
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, sāpes vēdera augšdaļā, meteorisms
	Retāk	Diskomforta sajūta vēderā, vēdera apjoma palielināšanās, sāpes vēdera lejasdaļā, anorektālo vēnu varikoze, aizcietējums, atraugas, gastroezofageālā refluksa slimība, glosodīnija, hemoroīdi, orāla parestēzija, mēles tūska, ar mēli saistīti traucējumi
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Vārtu vēnas tromboze
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Izsitumi, akne, petehijas, nieze
	Retāk	Alopēcija, sausa āda, ekhimoze, hiperhidroze, pigmentācijas traucējumi, niezoši izsitumi, asinsizplūdums ādā, ādas kairinājums
Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Artralģija, muguras sāpes, sāpes ekstremitātē, mialģija, skeleta-muskuļu sāpes
	Retāk	Artropātija, diskomforta sajūta ekstremitātē, muskuļus spazmas, muskuļu vājums, skeleta-muskuļu sāpes krūšu kurvja apvidū
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Hematūrija
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Retāk	Menorāģija, sāpes krūšu galos
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži	Nogurums
	Bieži	Astēnija
	Retāk	Diskomforta sajūta krūšu kurvī, izsalkums, sāpes, perifēra tūska

Orgānu sistēmu klase MedDRA terminoloģija*	Biežums	Nevēlamā blakusparādība
Izmeklējumi	Bieži	Paaugstināts glikozes līmenis asinīs, palielināts trombocītu skaits**, pazemināts glikozes līmenis asinīs, paaugstināts triglicerīdu līmenis asinīs, paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs, samazināts trombocītu skaits, paaugstināts alanīna aminotransferāzes līmenis asinīs, paaugstināts gastrīna līmenis asinīs
	Retāk	Paaugstināts aspartāta aminotransferāzes līmenis, paaugstināts asinsspiediens, neregulāra sirdsdarbība, paaugstināts aknu enzīmu līmenis

* Reglamentējošām aktivitātēm paredzētās medicīniskās vārdnīcas (*Medical Dictionary for Regulatory Activities* – MedDRA) 19.1. versija.

** Klīniskajā pētījumā pediatriem pacientiem pētījuma pamatfāzes laikā par trombocitozi tika ziņots vienam pacientam un vienam pacientam atklātā pagarinājuma fāzē.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Trombemboliski notikumi

Klīniskajos pētījumos ADAPT-1 un ADAPT-2 pacientiem ar trombocitopēniju un hronisku aknu slimību bija 1 ar ārstēšanu saistīts nevēlams vārtu vēnas trombozes gadījums (n = 1/274 pacientiem, kuri lietoja avatrombopagu), par ko tika ziņots 14 dienas pēc ārstēšanas ar Doptelet beigām. Šī nevēlamā blakusparādība tika novērtēta kā maznozīmīga.

Četros apkopotos klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju trombemboliski notikumi tika novēroti 7% gadījumu (9/128). Vienīgais trombemboliskais notikums, kas radās vairāk nekā 1 individuālajam pacientam, bija cerebrovaskulārs notikums, kas radās 1,6% gadījumu (2/128). Trombemboliski notikumi radās 1,4% (1/73) pediatriem pacientiem ar pastāvīgu vai hronisku autoimūnu trombocitopēniju, kuri lietoja avatrombopagu.

Trombocitopēnija pēc ārstēšanas pārtraukšanas pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju

Četros apkopotos klīniskajos pētījumos pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju, kuri lietoja avatrombopagu, pēc ārstēšanas pārtraukšanas 8,6% pacientu (11/128) trombocītu skaits īslaicīgi samazinājās līdz rādītājiem, kas zemāki nekā sākotnējie rādītāji.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Paaugstinātas jutības reakcijas, tai skaitā nieze, izsitumi, sejas pietūkums un mēles pietūkums.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Avatrombopaga pārdozēšanas gadījumā nav specifiska antidota. Ja notiek pārdozēšana vai ir aizdomas par to, Doptelet lietošana ir jāpārtrauc un rūpīgi jānovēro trombocītu skaits, jo avatrombopags palielina trombocītu skaitu no devas atkarīgā veidā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiskie līdzekļi, citi hemostatiskie līdzekļi sistēmiskai lietošanai, ATĶ kods: B02BX08

Darbības mehānisms

Avatrombopags ir perorāli aktīvs mazu molekulu trombopoetīna (TPO) receptoru agonists, kas stimulē megakariocītu proliferāciju un diferenciāciju no kaulu smadzeņu progenitoru šūnām, kā rezultātā palielinās trombocītu ražošana. Avatrombopags nekonkurē ar TPO, lai saistītos ar TPO receptoriem, un tam ir papildinoša iedarbība ar TPO attiecībā uz trombocītu ražošanu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hroniskas aknu slimības pētījumi

Avatrombopaga efektivitāte un drošums tika pētīts 2 identiskas uzbūves daudzcentru, randomizētos, dubultmaskētos, placebo kontrolētos 3. fāzes pētījumos (ADAPT-1 un ADAPT-2), ārstējot pieaugušus pacientus ar hronisku aknu slimību un trombocītu skaitu $< 50 \times 10^9/l$, kuriem bija paredzēts veikt procedūru. Katrā pētījumā, pamatojoties uz sākotnējo trombocītu skaitu, pacienti tika iedalīti sākotnēji zema trombocītu skaita kohortas grupā ($< 40 \times 10^9/l$) vai sākotnēji augsta trombocītu skaita kohortas grupā (≥ 40 līdz $< 50 \times 10^9/l$). Pēc tam pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti attiecībā 2:1 vai nu avatrombopaga, vai placebo grupā.

Pacienti sākotnēji zema trombocītu skaita kohortas grupā saņēma 60 mg avatrombopaga vai atbilstošo placebo vienreiz dienā 5 dienu periodā, un pacienti sākotnēji augsta trombocītu skaita kohortas grupā saņēma 40 mg avatrombopaga vai atbilstošo placebo vienreiz dienā 5 dienu periodā. Tika plānots, ka piemērotiem pacientiem tiks veikta procedūra (zema asiņošanas riska procedūras, piemēram, endoskopija un kolonoskopija (60,8%); vidēja asiņošanas riska procedūras, piemēram, aknu biopsija un ķīmijembolizācija HCC (17,2%) vai augsta asiņošanas riska procedūras, piemēram, zobārstniecības procedūras un radiofrekvences ablācija (22,1%) 5 līdz 8 dienas pēc pēdējās ārstēšanas devas. Pacientu populācija gan sākotnēji zema trombocītu skaita, gan augsta trombocītu skaita kohortā bija līdzīga un sastāvēja no 66% vīriešu un 35% sieviešu; vidējais vecums bija 58 gadi, un 61% bija baltās rases pārstāvji, 34% bija aziāti un 3% melnādainie. Kopā 24,8% pacientu bija ≥ 65 gadus veci, 4,6% ≥ 75 gadus veci un tikai 1 pacients (0,2%) bija ≥ 85 gadus vecs. Pacientu MELD rādītāji svārstījās no < 10 (37,5%), no 10 līdz 14 (46,3%) un no > 14 līdz < 24 (16,2%) un ietvēra pacientus ar CTP A klasi (56,4%), B klasi (38,1%) un C klasi (5,6%).

ADAPT-1 pētījumā kopā pēc nejaušības principa tika iedalīts 231 pacients; 149 pacienti avatrombopaga grupā un 82 pacienti placebo grupā. Sākotnēji zema trombocītu skaita kohortā vidējais trombocītu skaits sākuma stāvoklī avatrombopaga terapijas grupai bija $31,1 \times 10^9/l$ un placebo grupai $30,7 \times 10^9/l$. Sākotnēji augsta trombocītu skaita kohortā vidējais trombocītu skaits sākuma stāvoklī avatrombopaga terapijas pacientiem bija $44,3 \times 10^9/l$ un placebo pacientiem $44,9 \times 10^9/l$.

ADAPT-2 pētījumā kopā pēc nejaušības principa tika iedalīti 204 pacienti; 128 pacienti avatrombopaga grupā un 76 pacienti placebo grupā. Sākotnēji zema trombocītu skaita kohortā vidējais trombocītu skaits sākuma stāvoklī avatrombopaga terapijas grupai bija $32,7 \times 10^9/l$ un placebo grupai $32,5 \times 10^9/l$. Sākotnēji augsta trombocītu skaita kohortā vidējais trombocītu skaits sākuma stāvoklī avatrombopaga terapijas pacientiem bija $44,3 \times 10^9/l$ un placebo pacientiem $44,5 \times 10^9/l$.

Pacienti, kuriem tika novērota atbildreakcija, tika definēti kā tādi, kuriem nevajadzēja trombocītu transfūziju vai jebkādu glābšanas procedūru asiņošanas dēļ pēc iedalīšanas pēc nejaušības principa un līdz 7 dienām pēc ieplānotās procedūras. Rezultāti attēloti 5. tabulā.

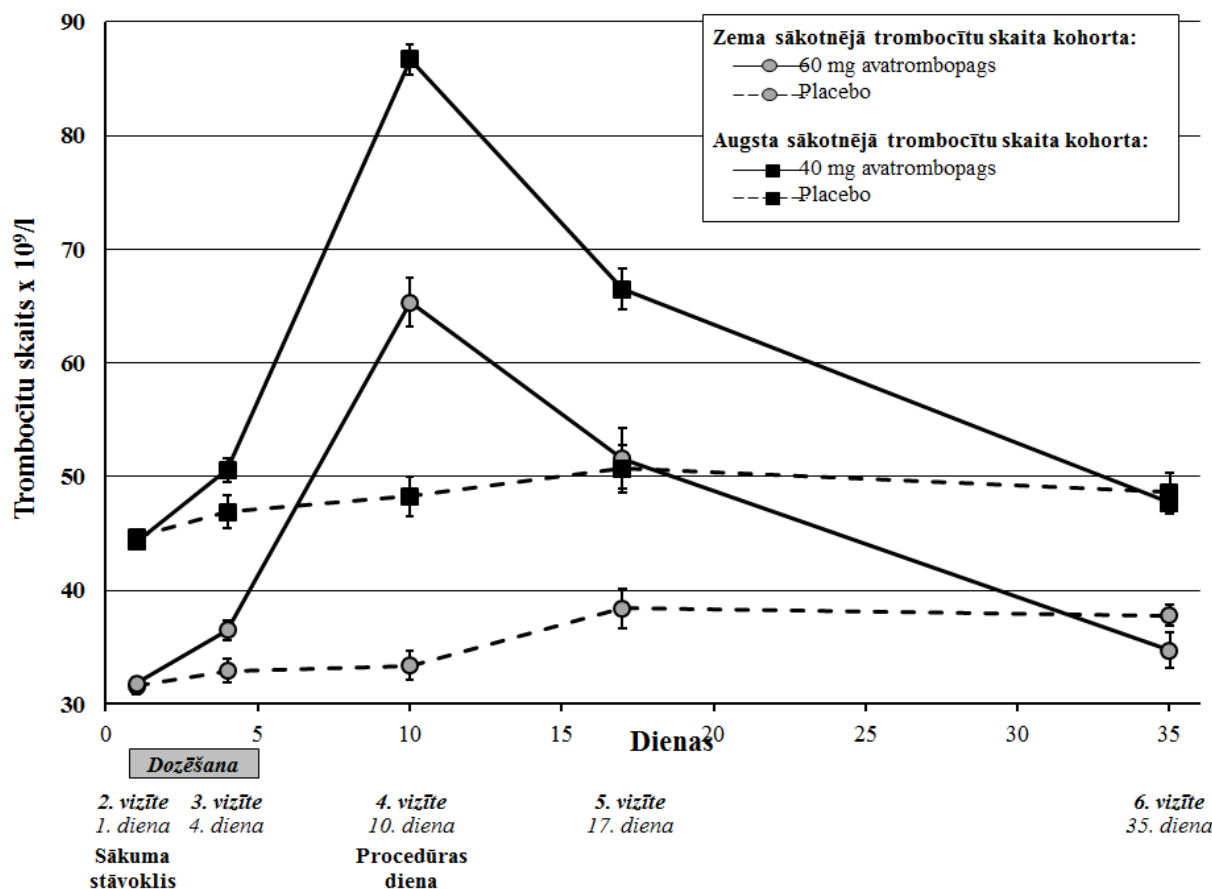
5. tabula. Efektivitātes rezultāti pēc sākotnējā trombocītu skaita kohortas un pēc ārstēšanas grupas – ADAPT-1 un ADAPT-2

Sākotnēji zema trombocītu skaita kohorta (< 40 × 10 ⁹ /l)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopags 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopags 60 mg (n = 70)
Pētāmo personu, kurām nebija nepieciešama trombocītu transfūzija vai glābšanas procedūra asiņošanas dēļ, procentuālā attiecība				
Personas, kurām novēroja atbildreakciju 95% TI ^a	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
P vērtība ^b	< 0,0001		0,0006	
Pētāmo personu, kuras sasniedza trombocītu skaitu ≥ 50 × 10 ⁹ /l procedūras dienā, procentuālā attiecība				
Personas, kurām novēroja atbildreakciju 95% TI ^a	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
P vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombocītu skaita izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz procedūras dienai				
Vidējais (SD) × 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediāna × 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
P vērtība ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Augsts sākotnējais trombocītu skaits (≥ 40 līdz $< 50 \times 10^9/l$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopags 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopags 40 mg (n = 58)
Pētāmo personu, kurām nebija nepieciešama trombocītu transfūzija vai glābšanas procedūra asiņošanas dēļ, procentuālā attiecība				
Personas, kurām novēroja atbildreakciju 95% TI ^a	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
P vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Pētāmo personu, kuras sasniedza trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$ procedūras dienā, procentuālā attiecība				
Personas, kurām novēroja atbildreakciju 95% TI ^a	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
P vērtība ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Trombocītu skaita izmaiņas no sākuma stāvokļa līdz procedūras dienai				
Vidējais (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediāna $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P vērtība ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Divpusējs 95% ticamības intervāls, pamatojoties uz standarta aproksimāciju. b Kohrāna-Mantela-Henzela tests. c Vilkoksona rangu summas tests.				

Izmērītais trombocītu skaita pieaugums laika gaitā tika novērots abās avatrombopaga ārstēšanas grupās, sākot ar 4. dienu pēc devas lietošanas, sasniedzot maksimumu 10. –13. dienā un pēc tam līdz 35. dienai atgriežoties sākuma stāvokļa vērtībās (1. attēls); vidējais trombocītu skaits 17. dienā palika lielāks par vai vienāds ar $50 \times 10^9/l$ (5. vizīte).

1. attēls. Vidējais trombocītu skaits (+/- standarta kļūda) atbilstoši dienām no dozēšanas sākuma, sākotnējai trombocītu skaita kohortai un ārstēšanas grupai - apvienots ADAPT-1 un ADAPT-2 pētījums



Avatrombopaga efektivitāte dažādās apakšgrupās 3. fāzes pētījuma apvienotajai populācijai (ADAPT-1 un ADAPT-2) bija līdzīga. Pētāmo personu procentuālā daļa, kurām nebija nepieciešama trombocītu transfūzija vai jebkāda glābšanas procedūra asiņošanas dēļ, dažādās apakšgrupās vispārīgi bija līdzīga.

Hroniskas autoimūnas trombocitopēnijas pētījumi

Doptelet efektivitāte pieaugušiem pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju tika pētīta daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (Pētījums 302). Pacienti iepriekš bija lietojuši vienu vai vairākus līdzekļus hroniskas autoimūnas trombocitopēnijas ārstēšanai, un viņu vidējais trombocītu skaits atlases laikā un sākuma stāvoklī bija $< 30 \times 10^9/l$. Pacientus centralizēti stratificēja pēc splenektomijas statusa, trombocītu skaita sākuma stāvoklī (≤ 15 vai $> 15 \times 10^9/l$) un vienlaicīgi lietotām zālēm hroniskas autoimūnas trombocitopēnijas ārstēšanai un tad pēc nejaušības principa (2:1) iekļāva grupā, kurā 6 mēnešus tika lietots vai nu avatrombopags, vai placebo. Pacienti lietoja sākotnējo devu 20 mg vienu reizi dienā, un deva vēlāk tika pielāgota, pamatojoties uz trombocītu atbildreakciju.

Turklāt pacienti varēja samazināt ATP ārstēšanai vienlaicīgi lietoto zāļu devas un saņemt glābējzāles atbilstoši vietējam ārstēšanas standartam. Vairāk nekā puse no visiem pacientiem katrā ārstēšanas grupā iepriekš bija lietojuši ≥ 3 zāles ATP ārstēšanai, un 29% pacientu placebo grupā un 34% pacientu avatrombopaga grupā iepriekš bija veikta splenektomija.

Divās ārstēšanas grupās tika randomizēti četrdesmit deviņi pacienti: 32 pacienti – avatrombopaga grupā un 17 pacienti – placebo grupā, ar līdzīgu vidējo [SD] trombocītu skaitu sākuma stāvoklī (attiecīgi $14,1 [8,6] \times 10^9/l$ un $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Mediānais vecums bija 44 gadi, 63% pacientu bija sievietes un 94% piederēja baltajai rasei, 4% – aziātu rasei 2% – afroamerikāņu rasei. Kopumā 8,2% pacientu vecums bija ≥ 65 gadi un neviens no pacientiem nebija ≥ 75 gadus vecs. Iedarbības mediānais ilgums bija 26 nedēļas pacientiem, kuri lietoja avatrombopagu, un 6 nedēļas pacientiem, kuri lietoja placebo. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs šajā pētījumā bija kumulatīvais to nedēļu skaits 6 mēnešu ārstēšanas perioda laikā, kurās trombocītu skaits bija $\geq 50 \times 10^9/l$ un nebija nepieciešams lietot glābējzāles. Pacientiem, kuri lietoja avatrombopagu, trombocītu skaits $\geq 50 \times 10^9/l$ saglabājās ilgāk un nebija nepieciešams lietot glābējzāles salīdzinājumā ar pacientiem, kuri lietoja placebo (attiecīgi mediāni 12,4 [0, 25] nedēļas salīdzinājumā ar 0 [0, 2] nedēļām, $p < 0,0001$) (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Kumulatīvais nedēļu skaits ar trombocītu atbildreakciju – pētījums 302

Primārais efektivitātes kritērijs	Avatrombopags (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulatīvais nedēļu skaits ar trombocītu atbildreakciju*		
Vidējais (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediāna	12,4	0,0
Min., maks.	0, 25	0, 2
Vilkoksona rangū summas testa p vērtība	< 0,0001	

* Kumulatīvais nedēļu skaits ar trombocītu atbildreakciju ir definēts kā kopējais to nedēļu skaits, kurās 6 mēnešu ārstēšanas laikā trombocītu skaits bija $\geq 50 \times 10^9/l$ un nebija nepieciešamas glābējzāles.

Turklāt lielākai pacientu proporcijai avatrombopaga grupā trombocītu skaits 8. dienā bija $\geq 50 \times 10^9/l$ salīdzinājumā ar placebo grupu (attiecīgi 21/32; 66% salīdzinājumā ar 0/17; 0,0%; 95% TI (47, 86); $p < 0,0001$). Lai arī dažas personas sākuma stāvoklī vienlaicīgi lietoja citas zāles ATP ārstēšanai, to lietošanu salīdzinājumā ar sākuma stāvokli samazināja vairāk pacientu avatrombopaga grupā nekā placebo grupā (attiecīgi 5/15, 33% salīdzinājumā ar 0/7; 0,0%; 95% TI (12, 62); $p = 0,1348$).

Pastāvīgas vai hroniskas autoimūnas trombocitopēnijas pētījums pediatriem pacientiem

Doptelet efektivitāte tika novērtēta randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā pediatriem pacientiem vecumā no ≥ 1 līdz < 18 gadiem ar pastāvīgu vai hronisku autoimūno trombocitopēniju. Pēc 12 nedēļu ilgas randomizētas ārstēšanas fāzes (pamatfāzes) sekoja izvēles pagarinājuma fāze, kurā visi pacienti saņēma avatrombopagu.

Pacientiem bija jābūt diagnosticētai primārai ATP ≥ 6 mēnešus un nepietiekamai atbildreakcijai uz vismaz vienu no iepriekš lietotajām zālēm. Pētījumā piedalījās 75 pacienti, kuri tika randomizēti avatrombopaga un placebo lietošanai attiecībā 3:1 trīs vecuma grupās: no ≥ 12 līdz < 18 gadu vecuma grupā (n = 29), no ≥ 6 līdz < 12 gadu vecuma grupā (n = 28) un no ≥ 1 līdz < 6 gadu vecumā (n = 18).

Primārais mērķa kritērijs bija noturīga trombocītu atbildreakcija, ko definēja kā to pacientu īpatsvaru, kuri pamatfāzes 12 nedēļu ārstēšanas perioda pēdējo 8 nedēļu laikā bez glābējzāļu lietošanas vismaz 6 no 8 nedēļām sasniedza trombocītu skaitu $\geq 50 \times 10^9/l$.

Alternatīvais primārais mērķa kritērijs (analizēts kā sekundārais mērķa kritērijs) bija trombocītu atbildreakcija, ko definēja kā to pacientu īpatsvaru, kuri pamatfāzē bez glābējzāļu lietošanas sasniedza vismaz 2 secīgus trombocītu rādītājus $\geq 50 \times 10^9/l$.

7. tabula. Noturīga trombocītu atbildreakcija un trombocītu atbildreakcija 3. fāzes pētījumā pediatriem pacientiem ar pastāvīgu vai hronisku ATP

Mērķa kritērijs	Avatrombopags (n = 54)	Placebo (n = 21)
Noturīga trombocītu atbildreakcija, n% (primārais mērķa kritērijs)		
Jā	15 (27,8)	0
Nē	39 (72,2)	21 (100,0)
Procentuālās attiecības atšķirība (avatrombopags – placebo) (95% TI)	27,8 (15,8; 39,7)	
Kohrāna-Mantela-Henzela tests (avatrombopags vs. placebo) p-vērtība	p = 0,0077 ^a	
Trombocītu atbildreakcija, n% (alternatīvs primārais mērķa kritērijs)		
Jā	44 (81,5)	0
Nē	10 (18,5)	21 (100,0)
Procentuālās attiecības atšķirība (avatrombopags – placebo) (95% TI)	81,5 (71,1; 91,8)	
Kohrāna-Mantela-Henzela tests (avatrombopags vs. placebo) p-vērtība	p < 0,0001 ^a	

^a Norāda p-vērtību, kas iegūta Fišera precizitātes testā, kuru izmantoja Kohrāna-Mantela-Henzela testa vietā, jo stratas ietvēra maz respondentu.

Piezīme. Kohrāna-Mantela-Henzela tests ir pielāgots vecuma grupai un trombocītu skaitam sākuma stāvoklī.

Pētāmo personu procentuālā daļa, kurai bija nepieciešamas glābējzāles, avatrombopaga grupā (7,4%) bija ievērojami mazāka (p = 0,0008) nekā placebo grupā (42,9%).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Doptelet aknu slimībai sekundāras trombocitopēnijas ārstēšanai visās pediatrikās populācijas apakšgrupās (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc avatrombopaga perorālas ievadīšanas koncentrācijas plazmā laika profilu raksturoja īss kavēšanās laiks (0,5 – 0,75 stundas) ar maksimālo iedarbību 6 – 8 stundas pēc devas lietošanas. Vairāku devu farmakokinētikas pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem stabils stāvoklis tika sasniegts līdz 5. dozēšanas dienai. Veselām pētāmajām personām tika veikti atklāti, randomizēti, krusteniski replicēta dizaina klīniskie pētījumi, lai novērtētu augsta tauku satura un zema tauku satura pārtikas ietekmi uz avatrombopaga biopieejamību un farmakokinētikas mainīgumu. Lietojot kopā ar jebkādu uzturu, nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz avatrombopaga iedarbības ātrumu (C_{max}) vai pakāpi (AUC). Tomēr, lietojot kopā ar uzturu, bija novērojams nozīmīgs (par aptuveni 50%) avatrombopaga AUC un C_{max} mainīguma samazinājums gan atsevišķai pētāmajai personai, gan starp pētāmajām personām (skatīt 4.2. un 4.5. apakšpunktu).

Mijiedarbība ar uzturu

Avatrombopaga lietošana kopā ar augsta tauku satura vai zema tauku satura maltīti neizraisīja klīniski nozīmīgas izmaiņas avatrombopaga uzsūkšanās ātrumā vai pakāpē. Tomēr avatrombopaga lietošana kopā gan ar augsta, gan ar zema tauku satura maltīti samazināja avatrombopaga farmakokinētikas mainīgumu gan atsevišķai pētāmajai personai, gan starp pētāmajām personām par aptuveni 50%. Tāpēc avatrombopagu ieteicams lietot kopā ar uzturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

In vitro pētījumi liecina, ka avatrombopags lielā mērā saistās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām (> 96%). Avatrombopaga šķietamais izkļiedes tilpums pacientiem ar trombocitopēniju un hronisku aknu slimību, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ir aptuveni 180 l un šķietamais izkļiedes tilpums pacientiem ar hronisku autoimūnu trombocitopēniju ir aptuveni 235 l, kas liecina par avatrombopaga plašu izkliedi.

Biotransformācija

Avatrombopaga oksidatīvo metabolismu galvenokārt mediē CYP2C9 un CYP3A4. Avatrombopags ir p-glikoproteīna (P-gp) mediētas transportvielas substrāts, lai gan nav paredzamas klīniski nozīmīgas atšķirības trombocītu skaita pieaugumā, ja avatrombopagu lieto vienlaicīgi ar spēcīgu P-gp inhibitoru. Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, netiek prognozēts, ka citiem transportproteīniem (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 un OAT3) būs nozīmīga loma avatrombopaga izkļiedē.

8. tabula. Zāļu mijiedarbība: izmaiņas avatrombopaga farmakokinētikā vienlaicīgi ievadītu zāļu klātbūtnē

Vienlaicīgi ievadītas zāles*	Ģeometriski vidējais rādītājs [90% TI] avatrombopaga PK ar/bez vienlaicīgi ievadītām zālēm (nav ietekmes = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Spēcīgs CYP3A inhibitors		
Itrakonazols	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Vidēji spēcīgs CYP3A un CYP2C9 inhibitors		
Flukonazols	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Vidēji spēcīgs CYP2C9 un spēcīgs CYP3A inducētājs		
Rifampīns	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
P-gp inhibitors		
Ciklosporīns	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
P-gp un vidēji spēcīgs CYP3A inhibitors		
Verapamils	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* stabilā stāvoklī, izņemot ciklosporīnu, kas tika ievadīts kā viena deva

Avatrombopaga ietekme

Avatrombopags neinhibē CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 vai CYP3A, neinducē CYP1A, CYP2B6, CYP2C un CYP3A un vāji inducē CYP2C8 un CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopags inhibē organisko anjonu transportētāju (OAT) 1 un 3 un krūts vēža rezistences olbaltumvielu (BCRP), bet ne organisko anjonu transportētāja polipeptīdu (OATP) 1B1 un 1B3 un organisko katjonu transportētāju (OCT) 2 *in vitro*.

Olbaltumvielu transportēšanas ietekme

Avatrombopags ir substrāts P-glikoproteīna (P-gp) mediētam transportam (skatīt 8. tabulu).

Avatrombopags nav OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 un OAT3 substrāts.

Eliminācija

Galvenais avatrombopaga izvadīšanas ceļš ir ar fecēm. Pēc vienas 20 mg ¹⁴C-avatrombopaga devas ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem vīriešiem 88% devas tika atgūta fecēs un 6% urīnā. No 88% ar zālēm saistītā materiāla fecēs 77% tika identificēts kā galvenās zāles (34%) un 4-hidroksimetabolīts (44%). Avatrombopaga metabolīti netika konstatēti plazmā.

Avatrombopaga vidējais plazmas eliminācijas pusperiods (%CV) ir aptuveni 19 stundas (19%).

Avatrombopaga vidējais klīrenss (%CV) tika novērtēts kā 6,9 l/stundā (29%).

Linearitāte

Avatrombopags uzrādīja devai procentuāli atbilstošu farmakokinētiku pēc vienas devas lietošanas no 10 mg (0,5 reizes mazāka par apstiprināto devu) līdz 80 mg (1,3 reizes lielāka par augstāko ieteicamo devu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

Klīniskajos pētījumos ar veselām pētāmajām personām un pacientiem ar hronisku aknu slimību vai veselām personām un pacientiem ar ATP avatrombopaga koncentrācijas plazmā populācijas farmakokinētikas analīze, kas ietvēra attiecīgi 11% (84/787) un 4% (24/577) no pētījuma populācijas ≥ 65 gadu vecumā, liecināja, ka vecums neietekmē avatrombopaga iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Rasu vai etniskās grupas

Klīniskajos pētījumos ar veselām pētāmajām personām, pacientiem ar trombocitopēniju hroniskas aknu slimības dēļ un pacientiem ar ATP avatrombopaga koncentrācijas plazmā populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka avatrombopaga iedarbība dažādās pētītajās rasēs bija līdzīga.

Nieru darbības traucējumi

Pētījumi ar cilvēkiem pierādīja, ka nieres nav galvenais neizmainīta avatrombopaga vai tā metabolīta eliminācijas ceļš. Pamatojoties uz zināmo avatrombopaga metabolisko profilu un to, ka tikai 6% devas izdalās ar urīnu, nieru darbības traucējumu ietekme uz avatrombopaga farmakokinētiku tiek uzskatīta par ļoti zemu (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Avatrombopaga populācijas farmakokinētikas analīze veselām pētāmajām personām un pacientiem ar hroniskas aknu slimības izraisītu trombocitopēniju liecināja par līdzīgu iedarbību veselām pētāmajām personām un pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL ≥ 30 ml/min, *Kokrofts-Golts*).

Avatrombopaga farmakokinētika un farmakodinamika nav pētīta pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (CrCL < 30 ml/min, *Kokrofts-Golts*), tostarp pacientiem, kuriem nepieciešama hemodialīze.

Aknu darbības traucējumi

Populācijas farmakokinētikas analīzē tika novērtēta avatrombopaga koncentrācija plazmā pacientiem ar viegliem līdz vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, pamatojoties uz modeļa aknu slimībai beigu stadijā (*Model for End, MELD*) rādītājiem un *Child-Turcotte-Pugh* rādītājiem. Netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības avatrombopaga iedarbībā pacientiem ar *Child-Turcotte-Pugh* rādītājiem (diapazons = 5 līdz 12) vai MELD rādītājiem (diapazons = 4 līdz 23) un veselām pētāmajām personām. Pivotalajos 3. fāzes pētījumos avatrombopaga koncentrācija plazmā bija salīdzināma ar vīrusa hepatītam sekundāru hronisku aknu slimību (n = 242), alkohola neizraisītu steatohepatītu (n = 45) un alkohola izraisītu aknu slimību (n = 49) un arī salīdzināma ar veselām pētāmajām

personām (n = 391). Ierobežotas pieejamās informācijas dēļ, pacientiem ar C klases aknu darbības traucējumiem pēc *Child-Pugh* avatrombopagu drīkst uzsākt lietot tikai, ja paredzamais ieguvums atsver paredzamo risku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Avatrombopags neveicina trombocītu veidošanos pelēm, žurkām, pērtiķiem vai suņiem, pateicoties unikālajai TPO receptoru specifikai. Tādēļ šajos pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati nav pilnībā modelējuši iespējamās blakusparādības, kas saistītas ar trombocītu skaita pieaugumu avatrombopaga dēļ cilvēkiem.

Neklīniskajos standartpētījumos iedarbību novēroja vienīgi tad, ja izmantotās devas un iedarbības ilgums pārsniedza cilvēkam maksimāli pieļaujamos. Tas liecina, ka klīniskajā praksē šī iedarbība nav būtiska. Avatrombopaga primārā toksicitāte galvenajos atkārtotu devu pētījumos, salīdzinot ar iedarbību, lietojot maksimālo cilvēkam ieteicamo devu, bija kuņģī, lietojot lielas devas ar pietiekamām drošuma robežām; šīs sekas bija atgriezeniskas pat hroniskas toksicitātes pētījumos.

Kancerogēnēze

Divu gadu kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām, lietojot lielas devas, kuņģī novēroja neiroendokrīno šūnu (enterohromafīna veida šūnu, ECL šūnu) kuņģa audzējus (karcinoidus). Kuņģa karcinoidi tika uzskatīti par iespējamiem ilgstošas hipergastrinēmijas dēļ, kas novērota toksicitātes pētījumos. Ar hipergastrinēmiju saistītie kuņģa karcinoidi grauzējiem parasti tiek uzskatīti par zema riska vai nozīmīguma cilvēkiem.

Avatrombopags nebija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (AMES) testā vai klastogēns *in vitro* cilvēka limfocītu hromosomu aberācijas testā vai *in vivo* žurku kaulu smadzeņu mikrokodola testā.

Toksikoloģija un/vai farmakoloģija dzīvniekiem

4 vai vairāk nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos pelēm, žurkām un krabjēdājamakakiem (*Cynomolgus*) novēroja ar ārstēšanu saistītus kuņģa bojājumus. Šīm sugām avatrombopags bija saistīts ar histopatoloģiskām izmaiņām kuņģa dziedzeru gļotādā, ko raksturo dziedzeru epitēlija deģenerācija ar nobriedušu parietālo šūnu samazināšanos. Šī ietekme nebija saistīta ar iekaisuma atbildes reakciju vai jebkādiem erozijas vai čūlu veidošanās pierādījumiem. Kuņģa bojājumu smaguma pakāpe bija atkarīga no devas un avatrombopaga lietošanas ilguma un uzrādīja nepārprotamu noslieci uz atgriezeniskumu atveseļošanās periodā. Iedarbība (AUC) devās, kas dažādām sugām neuzrādīja kuņģa bojājumus, bija 3- līdz 33 reizes lielāka nekā iedarbība cilvēkiem, lietojot maksimālās cilvēkiem ieteicamās devas (*maximum recommended human dose* – MRHD).

Reproduktīvā un attīstības toksicitāte

Avatrombopags neietekmēja auglību žurku tēviņiem vai agrīnu embriju attīstību 22 reižu lielākā vai žurku mātītēm 114 reižu lielākā iedarbībā, AUC, ko novēroja pacientiem, lietojot ieteicamo devu 60 mg vienreiz dienā.

Izdalīšanās pienā

Avatrombopags tika konstatēts žurku mātišu pienā pēc radioaktīvi marķēta avatrombopaga iekšķīgas lietošanas. Avatrombopaga farmakokinētiskie parametri pienā bija līdzīgi parametriem plazmā ar avatrombopaga saistītās radioaktivitātes iedarbības attiecību (piens, salīdzinot ar plazmu) 0,94.

Pētījumi ar juveniliem dzīvniekiem

10 nedēļas ilgā juvenilās toksikoloģijas pētījumā žurkām lietoja avatrombopagu devas diapazonā no 20 līdz 300 mg/kg/dienā. Lietojot devas līdz 300 mg/kg/dienā, netika konstatēta ar testējamo vielu saistīta mirstība vai klīniskie simptomi. Lietojot devu 100 un 300 mg/kg/dienā, kuņģī tika konstatēta no devas atkarīga deģenerācija, reģeneratīvā hiperplāzija un dziedzeru epitēlija atrofija; iedarbība žurku tēviņiem, lietojot devu 100 mg/kg/dienā, bija par 14 reizēm spēcīgāka nekā AUC pacientiem, kuri lietoja maksimālo ieteicamo devu 60 mg vienu reizi dienā. Avatrombopags neizraisīja kuņģa izmaiņas juveniliem žurku tēviņiem pie iedarbības, kas bija par 7 reizēm spēcīgāka nekā AUC pacientiem, kuri lietoja maksimālo ieteicamo devu 60 mg vienu reizi dienā. Žurku mātītēm tika konstatēts arī fona fokālās mineralizācijas pieaugums nierēs, lietojot devu 300 mg/kg/dienā (iedarbība žurku mātītēm 50 reizes pārsniedza iedarbību cilvēkam, pamatojoties uz AUC, lietojot devu 60 mg dienā).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Laktozes monohidrāts
Mikrokristāliskā celuloze (E460(i))
B tipa krospovidons (E1202)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds (E551)
Magnija stearāts (E470b)

Apvalks

Poli (vinilspirts) (E1203)
Talks (E553b)
Makrogols 3350 (E1521)
Titāna dioksīds (E171)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteris (poliamīda un polivinilhlorīda laminēta alumīnija plēve ar caurspiežamu alumīnija un polietilēna tereftalāta foliju), kas satur 10 vai 15 apvalkotās tabletes. Katra kastīte satur vienu blisteri ar 10 vai 15 apvalkotām tabletēm vai divus blisterus ar 15 apvalkotām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2019. gada 20. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2024. gada 09. februāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJSI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (EURD sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Doptelet 20 mg apvalkotās tabletes
avatrombopagum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur avatrombopaga maleātu, kas atbilst 20 mg avatrombopaga.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozi; papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

10 apvalkotās tabletes

15 apvalkotās tabletes

30 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Doptelet 20 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS - DATI, KO VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Doptelet 20 mg tabletes
avatrombopagum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Doptelet 20 mg apvalkotās tabletes avatrombopagum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Doptelet un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Doptelet lietošanas
3. Kā lietot Doptelet
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Doptelet
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Doptelet un kādam nolūkam to lieto

Doptelet satur aktīvo vielu, ko sauc par avatrombopagu. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par trombopoetīna receptoru agonistiem.

Doptelet lieto pieaugušajiem ar hronisku aknu slimību, lai ārstētu zemu trombocītu skaitu (ko sauc par trombocitopēniju) pirms medicīniskas procedūras, ja pastāv asiņošanas risks.

Doptelet lieto, lai ārstētu pieaugušos ar mazu trombocītu skaitu, ko izraisījusi primāra hroniska autoimūnā trombocitopēnija (ATP), ja iepriekšējā ATP ārstēšana (piemēram, kortikosteroīdi vai imūnglobulīni) nav bijusi pietiekami veiksmīga.

Doptelet darbojas, palīdzot palielināt trombocītu skaitu asinīs. Trombocīti ir asins šūnas, kas palīdz asinīm sarecēt, tādējādi samazinot vai novēršot asiņošanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Doptelet lietošanas

Nelietojiet Doptelet šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret avatrombopagu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu. Ja neesat pārliecināts, pirms Doptelet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Doptelet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja:

- Jums ir asins recekļu veidošanās risks vēnās vai artērijās vai Jūsu ģimenes locekļiem ir bijuši asins recekļi;
- Jums ir cita asins slimība, kas ir zināma ar nosaukumu “mielodisplastiskais sindroms” (MDS); Doptelet lietošana var pasliktināt MDS gaitu.

Jums var būt **lielāks asins recekļu veidošanās risks**, kļūstot vecākam, vai ja:

- Jums ilgstošu laiku periodu ir bijis gultas režīms;
- Jums ir vēzis;
- Jūs lietojat kontracepcijas tabletes vai hormonu aizstājterapiju;
- Jums nesen veikta operācija vai bijusi trauma;

- Jums ir liela liekā ķermeņa masa;
- Jūs smēķējat;
- Jums ir progresējoša hroniska aknu slimība.

Ja uz Jums var attiecināt jebko no iepriekš minētā vai ja šaubāties, pirms Doptelet lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Asins analīzes trombocītu skaita noteikšanai

Ja pārtraucat lietot Doptelet, trombocītu skaits, visticamāk, samazināsies līdz līmenim, kāds Jums bija pirms ārstēšanas vai vēl zemākam līmenim, radot asiņošanas risku. Tas var notikt pāris dienu laikā. Ārsts uzraudzīs trombocītu skaitu un pārrunās ar Jums atbilstošus piesardzības pasākumus.

Analīzes kaulu smadzeņu darbības traucējumu diagnosticēšanai

Cilvēkiem, kuriem ir kaulu smadzeņu darbības traucējumi, tādas zāles kā Doptelet var pasliktināt šos traucējumus. Par kaulu smadzeņu darbības traucējumiem var liecināt asins analīžu rezultātu novirzes no normas. Doptelet terapijas laikā ārsts var veikt arī analīzes, kas tieši pārbauda kaulu smadzenes.

Bērni un pusaudži

Nedodiet Doptelet personām, kas jaunākas par 18 gadiem. Šo zāļu drošums un efektivitāte šajā vecuma grupā nav zināma.

Citas zāles un Doptelet

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Ja ATP ārstēšanai Jūs lietojat citas zāles, Doptelet lietošanas laikā Jums, iespējams, būs jāsamazina to deva vai jāpārtrauc to lietošana.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Doptelet nav ieteicams grūtniecības laikā un sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība un kuras nelieto kontracepciju.

Ja barojat bērnu ar krūti, pirms Doptelet lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Šīs zāles var nokļūt krūts pienā. Jūsu ārsts palīdzēs Jums izlemt, vai krūts barošanas ieguvumi atsver iespējamos riskus Jūsu bērnam laikā, kamēr barojat bērnu ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav sagaidāms, ka Doptelet ietekmēs Jūsu spēju vadīt transportlīdzekli, braukt ar velosipēdu vai apkalpot mehānismus.

Doptelet satur laktozi

Doptelet satur laktozi (cukura veidu). Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Doptelet

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ja Jums ir hroniska aknu slimība un mazs trombocītu skaits, Jums jāveic procedūra 5 līdz 8 dienas pēc pēdējās Doptelet devas.

Ja Jums ir hroniska ATP, ārsts Jums pastāstīs, cik daudz un cik bieži lietot Doptelet.

Cik daudz lietot

Ja Jums ir hroniska aknu slimība un Jums ir ieplānota invazīva procedūra

- Doptelet ir pieejams 20 mg tabletēs. Parastā ieteicamā deva ir vai nu 40 mg (2 tabletes), vai 60 mg (3 tabletes) katru dienu 5 dienas pēc kārtas.
- Jūsu deva būs atkarīga no trombocītu skaita.
- Jūsu ārsts vai farmaceits Jums pateiks, cik daudz tabletes lietot un kad tās lietot.

Ja Jums ir hroniska ATP

- Parastā ieteicamā deva ir 20 mg (1 tablete) dienā. Ja Jūs lietojat noteiktas citas zāles, Jums, iespējams, būs nepieciešama mazāka sākuma deva.
- Jūsu ārsts vai farmaceits Jums pateiks, cik daudz tabletes lietot un kad tās lietot.
- Ārsts regulāri kontrolēs trombocītu skaitu un pēc nepieciešamības pielāgos devu.

Šo zāļu lietošana

- Norijiet tabletes veselas un lietojiet kopā ar uzturu, katru dienu vienā un tajā pašā laikā, kad Jūs lietojat Doptelet.

Ja Jums ir hroniska aknu slimība un mazs trombocītu skaits

- Sāciet lietot Doptelet 10 līdz 13 dienas pirms plānotās medicīniskās procedūras.
- Jūsu ārsts vai farmaceits Jums pateiks, cik daudz tabletes lietot un kad tās lietot.

Ja Jums ir hroniska ATP

- Jūsu ārsts vai farmaceits Jums pateiks, cik daudz tabletes lietot un kad tās lietot.

Ja esat lietojis Doptelet vairāk nekā noteikts

- Nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Doptelet

- Lietojiet izlaisto devu, tiklīdz kā atceraties, pēc tam lietojiet nākamo devu parastajā laikā.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Doptelet

Lietojiet Doptelet tik ilgi, cik ārsts Jums teicis. Nepārtrauciet lietot Doptelet, ja vien tā rīkoties neliek Jūsu ārsts.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ja Jūs pamanāt jebkuru no tālāk minētajām blakusparādībām, pastāstiet par to ārstam vai farmaceitam.

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku aknu slimību ziņots par šādām blakusparādībām, kas saistītas ar Doptelet lietošanu

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- nogurums.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- zems sarkano asins šūnu skaits (anēmija),
- asins receklis vērtu vēnā (asinsvads, kas transportē asinis no zarnām uz aknām), kas var izraisīt sāpes vēderā vai pietūkumu,
- kaulu sāpes,
- muskuļu sāpes,
- drudzis.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā sejas pietūkums, mēles pietūkums un ādas izmaiņas, piemēram, izsitumi un nieze.

Pieaugušiem pacientiem ar hronisku ATP ziņots par šādām blakusparādībām, kas saistītas ar Doptelet lietošanu

Ļoti bieži (var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- nogurums,
- galvassāpes.

Bieži (var rasties līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- muguras sāpes, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, sāpes rokās vai kājās,
- diskomforta sajūta vai sāpes kaulos, muskuļos, saitēs, cīpslās un nervos,
- slikta dūša (nelabums), caureja, vemšana, sāpes vēderā, ar gremošanu saistītas gāzes,
- reibonis, diskomforta sajūta galvā, migrēna,
- samazināta apetīte,
- vājums,
- deguna asiņošana,
- izsitumi uz ādas, nieze, akne, sarkani pleķi uz ādas,
- kņudināšanas, durstīšanas vai nejutīguma sajūta, ko bieži sauc par „notirpumu”,
- palielināta liesa,
- elpas trūkums,
- paaugstināts asinsspiediens,
- zilumu veidošanās vai asiņošanas tendence (mazs trombocītu skaits).

Biežas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs

- tauku līmeņa (holesterīns, triglicerīdi) paaugstināšanās,
- cukura (glikozes) līmeņa paaugstināšanās vai pazemināšanās asinīs,
- aknu enzīma (alanīna aminotransferāze) līmeņa paaugstināšanās,
- laktātdehidrogenāzes līmeņa paaugstināšanās,
- gastrīna līmeņa paaugstināšanās,
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (anēmija),
- trombocītu skaita palielināšanās vai samazināšanās.

Retāk (var rasties līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- vēnas apsārtums, pietūkums un sāpes, ko izraisa asins receklis,
- vienas kājas (parasti apakšstilba) sāpes, pietūkums un jutīgums ar ādas temperatūras paaugstināšanos skartajā rajonā (asins recekļa pazīmes dziļajā vēnā),
- asins recekļi vēnās, kas transportē asinis no galvas smadzenēm,
- asinsvadu sašaurināšanās (vazokonstrikcija),
- pēkšņs elpas trūkums, it īpaši kopā ar asām sāpēm krūšu kurvī un/vai ātru sirdsdarbību, kas var liecināt par asins trombu plaušās,
- vēnas, kas piegādā asinis aknām, nosprostošanās vai sašaurināšanās,
- insults vai mikroinsults,
- sirdslēkme,
- neregulāra sirdsdarbība,

- hemoroīdi,
- taisnās zarnas vēnu paplašināšanās,
- deguna, deguna blakusdobumu, rīkles, mandeļu vai vidusauss iekaisums (pietūkums) (augšējo elpceļu infekcija),
- rētaudu veidošanās kaulu smadzenēs,
- ūdens vai ķermeņa šķidrumu zudums (dehidratācija),
- palielināta apetīte, izsalkums,
- garastāvokļa izmaiņas,
- domāšanas traucējumi,
- garšas, smaržas, dzirdes vai redzes sajūtas traucējumi,
- acu bojājumi, tai skaitā kairinājums, diskomforts, nieze, pietūkums, asarošana, paaugstināta jutība pret gaismu, neskaidra redze, redzes traucējumi, redzes zudums,
- sāpes ausī,
- paaugstināts jutīgums pret ikdienišķām skaņām,
- asins atklepošana,
- aizlikts deguns,
- sāpes, diskomforta sajūta vēderā vai vēdera apjoma palielināšanās,
- aizcietējums,
- atraugas,
- skābes atvilkis,
- dedzināšanas vai durstīšanas sajūta mutē,
- mutes nejūtīgums, mēles pietūkums, ar mēli saistīti traucējumi,
- nejūtīgums,
- matu izkrišana,
- augoņi,
- sausa āda,
- tumši violeti pleķi uz ādas (asins noplūde no asinsvadiem, zilumu veidošanās),
- pārmērīga svīšana,
- ādas krāsas izmaiņas,
- niezoši izsitumi,
- ādas kairinājums,
- locītavas izmaiņas,
- muskuļu krampji, muskuļu vājums,
- asins piejaukums urīnam,
- spēcīgas menstruācijas,
- sāpes krūšu galos,
- sāpes krūšu kurvī,
- sāpes,
- kāju vai roku pietūkums.

Retākas blakusparādības, kas var parādīties asins analīzēs

- baktērijas asinīs,
- palielināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts dzelzs daudzums asinīs,
- paaugstināts aknu enzīma (aspartāta aminotransferāzes) līmenis, aknu darbības testu novirzes no normas.

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- alerģiskas reakcijas, tai skaitā sejas pietūkums, mēles pietūkums un ādas izmaiņas, piemēram, izsitumi un nieze.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Doptelet

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un katra blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Šīm zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Doptelet satur

- Aktīvā viela ir avatrombopags. Katra apvalkotā tablete satur avatrombopaga maleātu, kas atbilsts 20 mg avatrombopaga.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu „Doptelet satur laktozi”); mikrokristāliskā celuloze [E460 (i)]; B tipa krospovidons [E1202]; bezūdens koloidālais silīcija dioksīds [E551]; magnija stearāts [E470b].
Apvalks: polivinilspirts [E1203]; talks [E553b]; makrogols 3350 [E1521]; titāna dioksīds [E171]; dzeltenais dzelzs oksīds [E172].

Doptelet ārējais izskats un iepakojums

Doptelet 20 mg apvalkotās tabletes (tabletes) ir bāli dzeltenas, apaļas, augšējā un apakšējā pusē noapaļotas, marķētas ar „AVA”, kas iespiests vienā pusē, un „20” otrā pusē.

Tabletes pieejamas kastītēs, kas satur vienu vai divus alumīnija blisterus. Katrs blisteris satur 10 vai 15 tabletes.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:

<http://www.ema.europa.eu>.