

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Doptelet 20 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna filmom obalená tableta obsahuje avatrombopag-maleát zodpovedajúci 20 mg avatrombopagu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jedna filmom obalená tableta obsahuje 120,8 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Bledožltá, okrúhla, bikonvexná, filmom obalená tableta veľkosti 7,6 mm s vytlačeným označením „AVA“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Doptelet je indikovaný na liečbu ťažkej trombocytopénie u dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí majú podstúpiť invazívny zákrok.

Doptelet je indikovaný na liečbu primárnej chronickej imunitnej trombocytopénie (ITP) u dospelých pacientov, ktorí sú rezistentní voči iným typom liečby (napr. kortikosteroidy, imunoglobulíny).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou hematologických ochorení, a má pokračovať pod jeho dohľadom. Doptelet sa má užívať v rovnakom čase dňa (napr. ráno alebo večer) s jedlom, a to aj pri užívaní dávky menej často ako jedenkrát denne.

Chronické ochorenie pečene

Pred podaním liečby Dopteletom a v deň zákroku sa má zistiť počet trombocytov, aby sa zaistilo primerané zvýšenie počtu trombocytov a aby sa zabránilo neočakávane vysokému zvýšeniu počtu trombocytov v populácii pacientov špecifikovanej v častiach 4.4 a 4.5.

Odporúčaná denná dávka avatrombopagu sa zakladá na pacientovom počte trombocytov (pozri tabuľku 1). Podávanie lieku sa má začať 10 až 13 dní pred plánovaným zákrokom. Pacient má podstúpiť zákrok 5 až 8 dní po poslednej dávke avatrombopagu.

Tabuľka 1: Odporúčaná denná dávka avatrombopagu

Počet trombocytov ($\times 10^9/l$)	Dávka jedenkrát denne	Trvanie podávania lieku
< 40	60 mg (tri 20 mg tablety)	5 dní
≥ 40 až < 50	40 mg (dve 20 mg tablety)	5 dní

Trvanie liečby

Z dôvodu obmedzených dostupných informácií sa avatrombopag nemá užívať dlhšie ako 5 dní.

Vynechané dávky

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť čo najskôr, ako si na to pacient spomenie. Nemajú sa užiť dve dávky naraz, aby sa nahradila vynechaná dávka. Ďalšia dávka sa má užiť vo zvyčajnom čase na ďalší deň.

Chronická imunitná trombocytopénia

Použite najnižšiu dávku Dopteletu potrebnú na dosiahnutie a udržanie počtu trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ potrebného na zníženie rizika krvácania. Nepoužívajte avatrombopag na normalizáciu počtu trombocytov. V klinických skúšaniach sa počet trombocytov všeobecne zvýšil do 1 týždňa po začatí liečby avatrombopagom a znížil sa do 1 až 2 týždňov po ukončení liečby.

Začiatkový režim dávkovania

Odporúčaná začiatková dávka Dopteletu je 20 mg (1 tableta) jedenkrát denne s jedlom.

Sledovanie a úprava dávky

Po začatí liečby sa má počet trombocytov vyhodnocovať aspoň jedenkrát týždenne, až kým sa nedosiahne stabilný počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ a $\leq 150 \times 10^9/l$. U pacientov dostávajúcich avatrombopag len jedenkrát alebo dvakrát týždenne sa má počas prvých týždňov liečby sledovať dvakrát týždenne počet trombocytov. Počet trombocytov sa má sledovať dvakrát týždenne aj po úpravách dávky počas liečby.

Z dôvodu možného rizika stúpnutia počtu trombocytov nad $400 \times 10^9/l$ počas prvých týždňov liečby je potrebné u pacientov dôkladne sledovať akékoľvek prejavy alebo príznaky trombocytozy. Po dosiahnutí stabilného počtu trombocytov sa majú počty trombocytov zisťovať aspoň jedenkrát za mesiac. Po ukončení liečby avatrombopagom sa majú počty trombocytov zisťovať každý týždeň po dobu aspoň 4 týždňov.

Úpravy dávky (pozri tabuľku 2 a tabuľku 3) sa zakladajú na odpovedi počtu trombocytov. Neprekračujte dennú dávku 40 mg (2 tablety).

Tabuľka 2: Úpravy dávky avatrombopagu u pacientov s primárnou chronickou imunitnou trombocytopéniou

Počet trombocytov ($\times 10^9/l$)	Úprava dávky alebo opatrenie
< 50 po najmenej 2 týždňoch liečby avatrombopagom	• Zvýšte dávku o <i>jednu úroveň dávok</i> podľa tabuľky 3. • Počkajte 2 týždne na vyhodnotenie účinkov tohto režimu a akýchkoľvek následných úprav dávky.
> 150 a ≤ 250	• Znížte dávku o <i>jednu úroveň dávok</i> podľa tabuľky 3. • Počkajte 2 týždne na vyhodnotenie účinkov tohto režimu a akýchkoľvek následných úprav dávky.
> 250	• Prerušte liečbu avatrombopagom. • Zvýšte frekvenciu sledovania trombocytov na dvakrát týždenne. • Ak je počet trombocytov nižší ako $100 \times 10^9/l$, znížte dávku o <i>jednu úroveň dávok</i> podľa tabuľky 3 a opätovne začnite liečbu.
< 50 po 4 týždňoch liečby 40 mg avatrombopagu jedenkrát denne	• Ukončíte liečbu avatrombopagom.
> 250 po 2 týždňoch liečby 20 mg avatrombopagu týždenne	• Ukončíte liečbu avatrombopagom.

Tabuľka 3: Titračné úrovne dávok avatrombopagu u pacientov s primárnou chronickou imunitnou trombocytopéniou

Dávka [‡]	Úroveň dávok
40 mg jedenkrát denne	6
40 mg trikrát týždenne A 20 mg po štyri zvyšné dni každého týždňa	5
20 mg jedenkrát denne*	4
20 mg trikrát týždenne	3
20 mg dvakrát týždenne ALEBO 40 mg jedenkrát týždenne	2
20 mg jedenkrát týždenne	1

* Začiatkový režim dávkovania pre všetkých pacientov *okrem* tých, ktorí užívajú *stredne silné alebo silné duálne induktory* alebo *stredne silné alebo silné duálne inhibítory* CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo len CYP2C9.

‡ Pacienti, ktorí užívajú avatrombopag menej často ako jedenkrát denne, majú užívať tento liek každý týždeň konzistentne.

3. Úroveň dávok : tri za sebou nenasledujúce dni v týždni, napr. pondelok, streda a piatok
2. Úroveň dávok : dva za sebou nenasledujúce dni v týždni, napr. pondelok a piatok
1. Úroveň dávok : každý týždeň v rovnaký deň, napr. pondelok

V prípade vynechania dávky majú pacienti užiť vynechanú dávku avatrombopagu hneď, ako si na to spomenú. Pacienti nemajú užívať dve dávky naraz, aby nahradili vynechanú dávku, a nasledujúcu dávku majú užiť podľa aktuálneho režimu.

Avatrombopag sa môže podávať spolu s inými liekmi na ITP. Pri kombinácii avatrombopagu s inými liekmi na liečbu primárnej ITP sa má sledovať počet trombocytov, aby sa zabránilo prekročeniu odporúčaného rozsahu počtu trombocytov a má sa určiť, či sa má dávka niektorého z liekov znížiť.

Ukončenie liečby

Ak sa počet trombocytov po 4 týždňoch podávania maximálnej dávky 40 mg jedenkrát denne nezvýši na $\geq 50 \times 10^9/l$, liečba avatrombopagom sa má ukončiť. Ak je počet trombocytov po 2 týždňoch podávania dávky 20 mg jedenkrát týždenne vyšší ako $250 \times 10^9/l$, liečba Dopteletom sa má ukončiť.

Odporúčaná dávka so súbežne podávanými stredne silnými alebo silnými duálnymi induktormi alebo inhibítormi CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo len CYP2C9 u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou

Odporúčané začiatkové dávky avatrombopagu u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou, ktorí súbežne dostávajú iné lieky, sú zhrnuté v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Odporúčaná začiatková dávka avatrombopagu u pacientov s primárnou chronickou imunitnou trombocytopéniou na základe súbežne podávaných liekov

Súbežne podávané lieky	Odporúčaná začiatková dávka
Stredne silné alebo silné duálne inhibítory CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo len CYP2C9 (napr. flukonazol)	20 mg (1 tableta) trikrát týždenne
Stredne silné alebo silné duálne induktory CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo len CYP2C9 (napr. rifampicín, enzalutamid)	40 mg (2 tablety) jedenkrát denne

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov vo veku 65 rokov a starších nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Avatrombopag sa nevylučuje obličkami, preto u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky. Avatrombopag sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou (Childova-Pughova trieda A) až stredne závažnou (Childova-Pughova trieda B) poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky.

Z dôvodu obmedzených dostupných údajov nebola stanovená bezpečnosť a účinnosť avatrombopagu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre MELD > 24) (pozri časť 4.4). Nepredpokladá sa potreba úpravy dávky u týchto pacientov. Liečba avatrombopagom sa má u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene začať len ak očakávaný prínos prevažuje nad očakávanými rizikami (pozri časti 4.4 a 5.2).

Súbežné ochorenia

Bezpečnosť a účinnosť avatrombopagu u dospelých pacientov s chronickou ITP a vírusom ľudskej imunodeficiencie [HIV], vírusom hepatitídy C [HCV] alebo u pacientov so známym systémovým lupusom erythematosus, akútnou hepatitídou, aktívnou chronickou hepatitídou, cirhózou, lymfoproliferatívnym ochorením, myeloproliferatívnymi poruchami, leukémiou, myelodyspláziou (MDS), súbežným malígnym ochorením a významným kardiovaskulárnym ochorením (napr. kongestívne zlyhanie srdca stupňa III/IV, fibrilácia predsiení, stav po bypasse koronárnych artérií alebo zavedenie stentu) neboli z dôvodu obmedzených alebo chýbajúcich informácií stanovené.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť avatrombopagu u detí vo veku do 1 roka neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

V súčasnosti dostupné údaje pre pediatrických pacientov vo veku 1 roka a starších a menej ako 18 rokov sú opísané v častiach 4.8 a 5.1.

Polymorfizmus straty funkcie CYP2C9

Expozícia avatrombopagu sa môže zvýšiť u pacientov s polymorfizmom straty funkcie CYP2C9*2 a CYP2C9*3. U zdravých jedincov (n = 2), ktorí boli homozygoti pre tieto mutácie (slabí metabolizátori) bola expozícia približne 2-násobne vyššia v porovnaní s jedincami s divokým typom CYP2C9.

Spôsob podávania

Doptelet je určený na perorálne použitie a tablety sa majú užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Trombotické/tromboembolické príhody

U pacientov s chronickým ochorením pečene je známe zvýšené riziko výskytu tromboembolických príhod. U pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí mali počet trombocytov $> 200 \times 10^9/l$ a dostávali agonistu trombopoetínového receptora, sa hlásila zvýšená frekvencia výskytu trombózy portálnej žily (pozri časť 4.8). U pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou sa tromboembolické príhody (arteriálne alebo venózne) vyskytli u 7 % (9/128) pacientov užívajúcich avatrombopag (pozri časť 4.8).

Doptelet sa neskúmal u pacientov s predchádzajúcim výskytom tromboembolických príhod. Pri podávaní Dopteletu pacientom so známymi rizikovými faktormi výskytu tromboembólie, okrem iného vrátane genetických protrombotických ochorení (napr. faktor V Leiden, protrombín 20210A, antitrombínová nedostatočnosť alebo nedostatočnosť proteínu C alebo S), získané rizikové faktory (napr. antifosfolipidový syndróm), pokročilého veku, dlhodobu imobilizovaných pacientov, zhubných nádorov, antikoncepcie a hormonálnej substitučnej liečby, chirurgického zákroku/úrazu, obezity a fajčenia je potrebné zvážiť potenciálne zvýšené trombotické riziko. Doptelet sa nemá podávať pacientom s chronickým ochorením pečene alebo chronickou imunitnou trombocytopeniou pri pokuse o normalizovanie počtu trombocytov.

Predĺženie intervalu QTc so súbežne podávanými liekmi

Pri expozíciách podobných expozíciám dosahovaným pri dávkach 40 mg a 60 mg Doptelet nepredlžoval interval QT v žiadnom klinicky významnom rozsahu. Na základe analýzy údajov zo súhrnných klinických skúšaní u pacientov s chronickým ochorením pečene sa ani pri najvyššom odporúčanom terapeutickom dávkovacom režime neočakávajú účinky spôsobujúce priemerné predĺženie intervalu QTc o > 20 ms. Pri súbežnom podávaní Dopteletu so stredne silnými alebo silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4/5 a CYP2C9 alebo so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C9 je však potrebná opatnosť, pretože tieto lieky môžu zvyšovať expozície avatrombopagu. Opatnosť je potrebná aj u pacientov s polymorfizmom straty funkcie CYP2C9, pretože u nich môže byť zvýšená expozícia avatrombopagu.

Opätovný výskyt trombocytopenie a krvácania po ukončení liečby u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopeniou

Po ukončení liečby avatrombopagom je u pacientov s ITP pravdepodobný opätovný výskyt trombocytopenie. Po ukončení liečby avatrombopagom sa počet trombocytov u väčšiny pacientov vráti do 2 týždňov na východiskové hodnoty, čo zvyšuje riziko krvácania a v niektorých prípadoch môže viesť ku krvácaniu. Ak sa liečba avatrombopagom ukončí v prítomnosti antikoagulantov alebo látok pôsobiacich proti trombocytom, existuje zvýšené riziko krvácania. U pacientov sa má po ukončení liečby avatrombopagom starostlivo sledovať zníženie počtu trombocytov a vhodnou liečbou sa má zabrániť krvácaniu. Po ukončení liečby avatrombopagom sa odporúča opätovne začať liečbu ITP podľa aktuálnych liečebných smerníc. Doplnková liečba môže zahŕňať prerušenie podávania antikoagulačnej liečby a/alebo liečby pôsobiacej proti trombocytom, zvrátenie antikoagulácie alebo podporu tvorby trombocytov.

Zvýšená hladina retikulínu v kostnej dreni

Zvýšená hladina retikulínu v kostnej dreni je pravdepodobne výsledkom stimulácie receptora trombopoetínového (TPO) receptora, ktorá vedie k zvýšenému počtu megakaryocytov v kostnej dreni, ktoré môžu následne uvoľňovať cytokíny. Morfologické zmeny v periférnych krvných bunkách môžu naznačovať zvýšenú hladinu retikulínu, ktorá sa dá zistiť biopsiou kostnej drene. Preto sa pred liečbou avatrombopagom a počas nej odporúčajú vyšetrenia bunkových morfologických anomálií použitím steru z periférnej krvi a kompletného krvného obrazu (CBC).

Ak sa u pacientov zistí nedostatočná účinnosť a abnormálny ster z periférnej krvi, podávanie avatrombopagu sa má ukončiť, má sa vykonať fyzikálne vyšetrenie a zvážiť biopsia kostnej drene s vhodným sfarbením pre retikulín. Ak je dostupný výsledok predchádzajúcej biopsie kostnej drene, má sa urobiť porovnanie. Ak je účinnosť zachovaná a zároveň sú u pacientov pozoruje abnormálny ster z periférnej krvi, lekár má urobiť príslušné klinické posúdenie vrátane zváženia biopsie kostnej drene a znovu sa má prehodnotiť pomer prínosu a rizika avatrombopagu a alternatívnych možností liečby ITP.

Progresia existujúceho myelodysplastického syndrómu (MDS)

Účinnosť a bezpečnosť Dopteletu neboli pri liečbe trombocytopénie spôsobenej MDS stanovené. Doptelet sa mimo klinických skúšaní nemá používať na liečbu trombocytopénie spôsobenej MDS.

Existuje teoretická obava, že agonisti trombopoietínového receptora (TPO-R) môžu stimulovať progresiu existujúcich hematologických malignít ako je MDS. Agonisti TPO-R sú rastové faktory, ktoré vedú k expanzii trombopoetických progenitorových buniek, ich diferenciácii a k tvorbe trombocytov. K exprimácii TPO-R dochádza predovšetkým na povrchu buniek myeloidnej línie.

Diagnóza ITP u dospelých a starších pacientov sa má potvrdiť vylúčením iných klinických entít prejavujúcich sa trombocytopéniou, predovšetkým sa musí vylúčiť diagnóza MDS. V priebehu ochorenia a liečby sa má zvážiť vykonanie aspirácie a biopsie kostnej drene, najmä u pacientov starších ako 60 rokov, u pacientov so systémovými príznakmi alebo abnormálnymi prejavmi, ako je napríklad zvýšený počet periférnych blastových buniek.

Závažná porucha funkcie pečene

Informácie o používaní avatrombopagu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C, skóre MELD > 24) sú obmedzené. Avatrombopag sa má u týchto pacientov používať len ak očakávaný prínos prevažuje nad očakávanými rizikami (pozri časti 4.2 a 5.2).

Pacienti so závažnou poruchou funkcie pečene majú byť podporovaní v súlade s klinickou praxou a podľa potreby pomocou dôkladného sledovania skorých prejavov zhoršenia alebo nového výskytu encefalopatie, ascitu a sklonu k trombóze alebo krvácaniu, prostredníctvom pečenej funkčných testov, testov na vyhodnotenie stavu krvnej zrážanlivosti a prostredníctvom zobrazovania portálnej žily.

Pacientov s ochorením pečene Childovej-Pughovej triedy C, ktorí užívajú avatrombopag pred invazívnym zákrokom, je potrebné vyhodnotiť v deň zákroku ohľadne neočakávane vysokého zvýšenia počtu trombocytov.

Použitie u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí majú podstúpiť invazívny zákrok

Cieľom liečby Dopteletom je zvýšenie počtu trombocytov. Aj keď je pravdepodobné, že profil prínosu-rizika pre iné zákroky, ktoré neboli špecificky zahrnuté v klinických skúšaní, bude porovnateľný, účinnosť a bezpečnosť avatrombopagu neboli stanovené pri veľkých chirurgických zákrokoch, ako je laparotómia, torakotómia, chirurgické zákroky na otvorenom srdci, kraniotómia alebo excízia orgánov.

Opakovaná liečba u pacientov s chronickým ochorením pečene, ktorí majú podstúpiť invazívny zákrok

Informácie o používaní avatrombopagu u pacientov už predtým užívajúcich avatrombopag sú obmedzené.

Súbežné podávanie s liekmi obsahujúcimi interferón

Pre lieky obsahujúce interferón je známe, že znižujú počet trombocytov, preto to treba zvážiť pri súbežnom podávaní avatrombopagu s liekmi obsahujúcimi interferón.

Laktóza

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory P-gp

Súbežné používanie avatrombopagu s inhibítormi P-gp malo za následok zmeny expozície, ktoré neboli klinicky významné. Neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Inhibítory CYP3A4/5 a CYP2C9

Súbežne používanie avatrombopagu so stredne silnými alebo silnými duálnymi inhibítormi CYP3A4/5 a CYP2C9 (napr. flukonazol) zvyšuje expozíciu avatrombopagu. Pri súbežnom používaní avatrombopagu so stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C9 sa očakáva zvýšenie expozície avatrombopagu.

Chronické ochorenie pečene

Nepredpokladá sa, že by zvýšená expozícia avatrombopagu mala klinicky významný účinok na počet trombocytov v dôsledku 5-dňovej liečby a neodporúča sa žiadna úprava dávky. U týchto pacientov však treba v deň zákroku vyhodnotiť neočakávané vysoké zvýšenie počtu trombocytov (pozri časti 4.2 a 5.2).

Chronická imunitná trombocytopénia

Pri súbežnom používaní so stredne silným alebo silným duálnym inhibítorom CYP2C9 a CYP3A4/5 sa má znížiť začiatková dávka avatrombopagu (pozri tabuľku 4 a časť 4.2). U pacientov dostávajúcich stredne silné alebo silné inhibítory CYP2C9 sa má tiež zvážiť zníženie začiatkovej dávky.

U pacientov, ktorí počas liečby avatrombopagom začnú liečbu stredne silnými alebo silnými duálnymi inhibítormi CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo stredne silnými alebo silnými inhibítormi CYP2C9, sa má sledovať počet trombocytov a podľa potreby upraviť dávka avatrombopagu (pozri tabuľku 2, tabuľku 3 a časť 4.2).

Induktory CYP3A4/5 a CYP2C9

Súbežné používanie stredne silných alebo silných duálnych induktorov CYP3A4/5 a CYP2C9 (napr. rifampicín, enzalutamid) znižuje expozíciu avatrombopagu a môže mať za následok znížený účinok na počet trombocytov. Pri súbežnom používaní avatrombopagu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP2C9 sa očakáva zníženie expozície avatrombopagu.

Chronické ochorenie pečene

Nepredpokladá sa, že by znížená expozícia avatrombopagu mala klinicky významný účinok na počet trombocytov v dôsledku 5-dňovej liečby. Neodporúča sa žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Chronická imunitná trombocytopénia

Pri súbežnom používaní so stredne silným alebo silným duálnym induktorom CYP2C9 a CYP3A4/5 sa má zvýšiť odporúčaná začiatková dávka Dopteletu (pozri tabuľku 4 a časť 4.2). U pacientov dostávajúcich stredne silné alebo silné induktory CYP2C9 sa má tiež zvážiť zvýšenie začiatkovej dávky.

U pacientov, ktorí počas liečby avatrombopagom začnú liečbu stredne silnými alebo silnými duálnymi induktormi CYP2C9 a CYP3A4/5 alebo stredne silnými alebo silnými induktormi CYP2C9, sa má sledovať počet trombocytov a podľa potreby upraviť dávka (pozri tabuľku 2, tabuľku 3 a časť 4.2).

Lieky na liečbu ITP

Medzi lieky používané na liečbu ITP v kombinácii s avatrombopagom v klinických skúšaniach patrili kortikosteroidy, danazol, dapsón a intravenózne imunoglobulín (IVIg). Pri kombinovaní avatrombopagu s inými liekmi na liečbu ITP sa má sledovať počet trombocytov, aby sa neprekročil odporúčaný rozsah.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití avatrombopagu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách sú nedostatočné z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Doptelet sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti avatrombopagu v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka. Nie je známe, či sa avatrombopag alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka. Avatrombopag bol prítomný v mlieku laktujúcich potkanov, pozri časť 5.3. Riziko u dojčených novorodencov nemôže byť vylúčené. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Dopteletom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Účinok avatrombopagu na ľudskú fertilitu nebol stanovený a riziko nemožno vylúčiť. V štúdiách na zvieratách nemal avatrombopag žiadny účinok na samčiu a samičiu fertilitu ani skorú embryogenézu u potkanov (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Doptelet nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Chronické ochorenie pečene

Bezpečnosť avatrombopagu sa vyhodnocovala v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaniach ADAPT-1 a ADAPT-2, v ktorých dostávalo 430 pacientov s chronickým ochorením pečene a trombocytopéniou buď avatrombopag ($n = 274$) alebo placebo ($n = 156$), a u ktorých sa uskutočnilo 1 vyhodnotenie bezpečnosti po podaní dávky.

Chronická imunitná trombocytopénia

Bezpečnosť avatrombopagu u dospelých pacientov sa vyhodnocovala v troch kontrolovaných skúšaniach a jednom nekontrolovanom skúšaní, do ktorých bolo zaradených 161 pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou. Súhrnné údaje o bezpečnosti z týchto štyroch skúšaní zahŕňali 128 pacientov, ktorí boli vystavení avatrombopagu s mediánom trvania 29 týždňov.

Bezpečnosť avatrombopagu u pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 až < 18 rokov s pretrvávajúcou alebo chronickou trombocytopéniou sa vyhodnocovala v randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní s 12-týždňovou dvojito zaslepenou hlavnou fázou, po ktorej nasledovala voliteľná otvorená predĺžená fáza, v ktorej mohli pacienti dostávať avatrombopag po dobu až 2 rokov. Údaje o bezpečnosti z hlavnej fázy zahŕňajú 54 pacientov po expozícii avatrombopagu počas mediánu trvania 12 týždňov. Celkový bezpečnostný profil u pediatrických pacientov liečených avatrombopagom je porovnateľný s profilom u dospelých pacientov.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce účinky sú klasifikované podľa preferovaného výrazu a triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Populácia štúdie chronického ochorenia pečene

Trieda orgánových systémov (terminológia MedDRA*)	Časté	Menej časté	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému		anémia	
Poruchy imunitného systému			precitlivosť
Poruchy ciev		trombóza portálnej žily	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť kostí myalgia	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	únava	pyrexia	

* Medicínsky slovník pre regulačné činnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) verzia 19.1.

Populácia štúdie chronickej primárnej imunitnej trombocytopenie

Trieda orgánových systémov podľa terminológie MedDRA*	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	menej časté	furunkulitída, septická tromboflebitída, infekcia horných dýchacích ciest
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	menej časté	myelofibróza
Poruchy krvi a lymfatického systému	časté	trombocytopenia, anémia, splenomegália
	menej časté	leukocytóza
Poruchy imunitného systému	neznáme	precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperlipidémia, znížená chuť do jedla
	menej časté	dehydratácia, hypertriglyceridémia, zvýšená chuť do jedla, nedostatok železa
Psychické poruchy	menej časté	výkyvy nálady
Poruchy nervového systému	veľmi časté	bolesť hlavy
	časté	závrat, nepríjemné pocity v hlave, migréna, parestézia
	menej časté	cievna mozgová príhoda, kognitívna porucha, dysgeúzia, hypestézia, porucha zmyslového vnímania, prechodný ischemický atak
Poruchy oka	menej časté	abnormálny pocit v oku, podráždenie očí, svrbenie očí, opuch očí, zvýšené slzenie, nepríjemný pocit v očiach, fotofóbia, oklúzia sietnicovej artérie, rozmazané videnie, zhoršenie zraku

Trieda orgánových systémov podľa terminológie MedDRA*	Frekvencia	Nežiaduca reakcia
Poruchy ucha a labyrintu	menej časté	bolesť v uchu, hyperakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	infarkt myokardu
Poruchy ciev	časté	hypertenzia
	menej časté	trombóza hlbokých žíl, trombóza krčných žíl, vazokonstrikcia
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	časté	epistaxa, dyspnoe
	menej časté	hemoptýza, upchatý nos, pľúcna embólia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	časté	nevoľnosť, hnačka, vracanie, bolesť v hornej časti brucha, plynatosť
	menej časté	nepríjemný pocit v bruchu, distenzia brucha, bolesť v dolnej časti brucha, anorektálne varixy, zápcha, grganie, gastroezofageálna refluxná choroba, glosodýnia, hemoroidy, orálna parestézia, opuchnutý jazyk, porucha jazyka
Poruchy pečene a žlčových ciest	menej časté	trombóza portálnej žily
Poruchy kože a podkožného tkaniva	časté	vyrážka, akné, petéchie, svrbenie
	menej časté	alopécia, suchá koža, ekchymóza, hyperhidróza, porucha pigmentácie, svrbivá vyrážka, krvácanie z kože, podráždenie kože
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	časté	artralgia, bolesť chrbta, bolesť končatín, myalgia, bolesť svalov a kostí
	menej časté	artropatia, nepríjemný pocit v končatinách, svalové kŕče, svalová slabosť, bolesť hrudných svalov a kostí
Poruchy obličiek a močových ciest	menej časté	hematúria
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	menorágia, bolesť bradaviek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi časté	únava
	časté	asténia
	menej časté	nepríjemný pocit v hrudi, hlad, bolesť, periférny opuch
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšený počet trombocytov**, znížená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina triglyceridov v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšený počet trombocytov, zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina gastrínu v krvi
	menej časté	zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšený krvný tlak, nepravidelný srdcový rytmus, zvýšená hladina pečenejých enzýmov

* Medicínsky slovník pre regulačné činnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) verzia 19.1.

** V klinickom skúšaní u pediatrických pacientov bola trombocytóza hlásená u jedného pacienta počas hlavnej fázy štúdie a u jedného pacienta počas otvorenej predĺženej fázy.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Tromboembolické príhody

V klinických skúšaniach ADAPT-1 a ADAPT-2 u pacientov s trombocytopéniou a chronickým ochorením pečene sa v súvislosti s liečbou vyskytol u 1 pacienta prípad trombózy portálnej žily ($n = 1/274$ pacientov užívajúcich avatrombopag), ktorý bol hlásený 14 dní po ukončení liečby Dopteletom. Táto nežiaduca reakcia bola vyhodnotená ako nezávažná.

V štyroch súhrnných klinických skúšaniach u dospelých pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou sa tromboembolické príhody pozorovali u 7 % (9/128) pacientov. Jedinou tromboembolickou príhodou, ktorá sa vyskytla u viac ako 1 individuálneho pacienta, bola cievna mozgová príhoda, ktorá sa vyskytla u 1,6 % (2/128) pacientov. U pediatrických pacientov s pretrvávajúcou alebo chronickou imunitnou trombocytopéniou sa vyskytli tromboembolické príhody u 1,4 % (1/73) pacientov užívajúcich avatrombopag.

Trombocytopénia po ukončení liečby u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou

V 4 súhrnných klinických skúšaniach u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou sa po ukončení liečby pozorovali prechodné zníženia počtu trombocytov na hladiny nižšie než východiskové hladiny u 8,6 % (11/128) pacientov liečených avatrombopagom.

Reakcie z precitlivosti

Reakcie z precitlivosti vrátane pruritu, vyrážky, opuchu tváre a opuchu jazyka.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Na predávkovanie avatrombopagom nie je k dispozícii žiadne špecifické antidotum. Ak dôjde k predávkovaniu alebo ak existuje podozrenie na predávkovanie, má sa ukončiť podávanie Dopteletu a pozorne sledovať počet trombocytov, keďže avatrombopag zvyšuje počet trombocytov v závislosti od dávky.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihemoragiká, iné systémové hemostatiká, ATC kód: B02BX08

Mechanizmus účinku

Avatrombopag je perorálne aktívny agonista trombopoetínového (TPO) receptora s veľkosťou malej molekuly, ktorý stimuluje proliferáciu a diferenciáciu megakaryocytov z progenitorových buniek kostnej drene vedúcu k zvýšenej tvorbe trombocytov. Avatrombopag nekonkuruje TPO pri väzbe na TPO receptor a má aditívny účinok s TPO na tvorbu trombocytov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Štúdie chronického ochorenia pečene

Účinnosť a bezpečnosť avatrombopagu pri liečbe dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene a počtom trombocytov $< 50 \times 10^9/l$, ktorí majú podstúpiť zákrok, sa skúmali v 2 identicky navrhnutých, multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách fázy 3 (ADAPT-1 a ADAPT-2). V oboch štúdiách boli pacienti pridelení do kohorty s nízkym počiatočným počtom trombocytov ($< 40 \times 10^9/l$) alebo do kohorty s vysokým počiatočným počtom trombocytov (≥ 40 až $< 50 \times 10^9/l$) na základe ich počiatočného počtu trombocytov. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na užívanie avatrombopagu alebo placebo.

Pacienti v kohorte nízkeho počiatočného počtu trombocytov dostávali 60 mg avatrombopagu alebo zodpovedajúceho placebo jedenkrát denne počas 5 dní a pacienti v kohorte vysokého počiatočného počtu trombocytov dostávali 40 mg avatrombopagu alebo zodpovedajúceho placebo jedenkrát denne počas 5 dní. U spôsobilých pacientov bol vykonaný zákrok (zákroky s nízkym rizikom krvácania, ako je endoskopia a kolonoskopia (60,8 %), stredným rizikom krvácania, ako je biopsia pečene a chemoembolizácia HCC (17,2 %) alebo vysokým rizikom krvácania, ako sú dentálne zákroky a rádiofrekvenčná ablácia (22,1 %) 5 až 8 dní po poslednej dávke liečby. Populácie pacientov boli podobné medzi kohortami s nízkym a vysokým počiatočným počtom trombocytov a pozostávali zo 66 % mužov a 35 žien, medián veku bol 58 rokov a 61 % bolo bielej rasy, 34 % bolo ázijského pôvodu a 3 % boli čiernej rasy. Celkovo 24,8 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov, 4,6 % bolo vo veku ≥ 75 rokov a len 1 (0,2 %) pacient bol vo veku ≥ 85 rokov. Skóre MELD pacientov bolo v rozsahu od < 10 (37,5 %), od 10 do 14 (46,3 %) a od > 14 do < 24 (16,2 %) a zahrnutí boli pacienti s CTP triedy A (56,4 %), triedy B (38,1 %) a triedy C (5,6 %).

V štúdii ADAPT-1 bolo randomizovaných celkom 231 pacientov, 149 pacientov do skupiny s avatrombopagom a 82 pacientov do skupiny s placebom. V kohorte s nízkym počiatočným počtom trombocytov bol priemerný počiatočný počet trombocytov v skupine liečenej avatrombopagom $31,1 \times 10^9/l$ a v skupine, ktorej sa podávalo placebo, $30,7 \times 10^9/l$. V kohorte s vysokým počiatočným počtom trombocytov bol priemerný počiatočný počet trombocytov v skupine liečenej avatrombopagom $44,3 \times 10^9/l$ a v skupine, ktorej sa podávalo placebo, $44,9 \times 10^9/l$.

V štúdii ADAPT-2 bolo randomizovaných celkom 204 pacientov, 128 pacientov do liečebnej skupiny s avatrombopagom a 76 pacientov do liečebnej skupiny s placebom. V kohorte s nízkym počiatočným počtom trombocytov bol priemerný počiatočný počet trombocytov v skupine liečenej avatrombopagom $32,7 \times 10^9/l$ a v skupine, ktorej sa podávalo placebo, $32,5 \times 10^9/l$. V kohorte s vysokým počiatočným počtom trombocytov bol priemerný počiatočný počet trombocytov v skupine liečenej avatrombopagom $44,3 \times 10^9/l$ a v skupine, ktorej sa podávalo placebo, $44,5 \times 10^9/l$.

Pacienti reagujúci na liečbu boli definovaní ako pacienti, ktorí po randomizácii a až do 7 dní po vykonaní zákroku nepotrebovali transfúziu trombocytov ani žiadny záchranný postup kvôli krvácaniu. Výsledky sú uvedené v tabuľke 5.

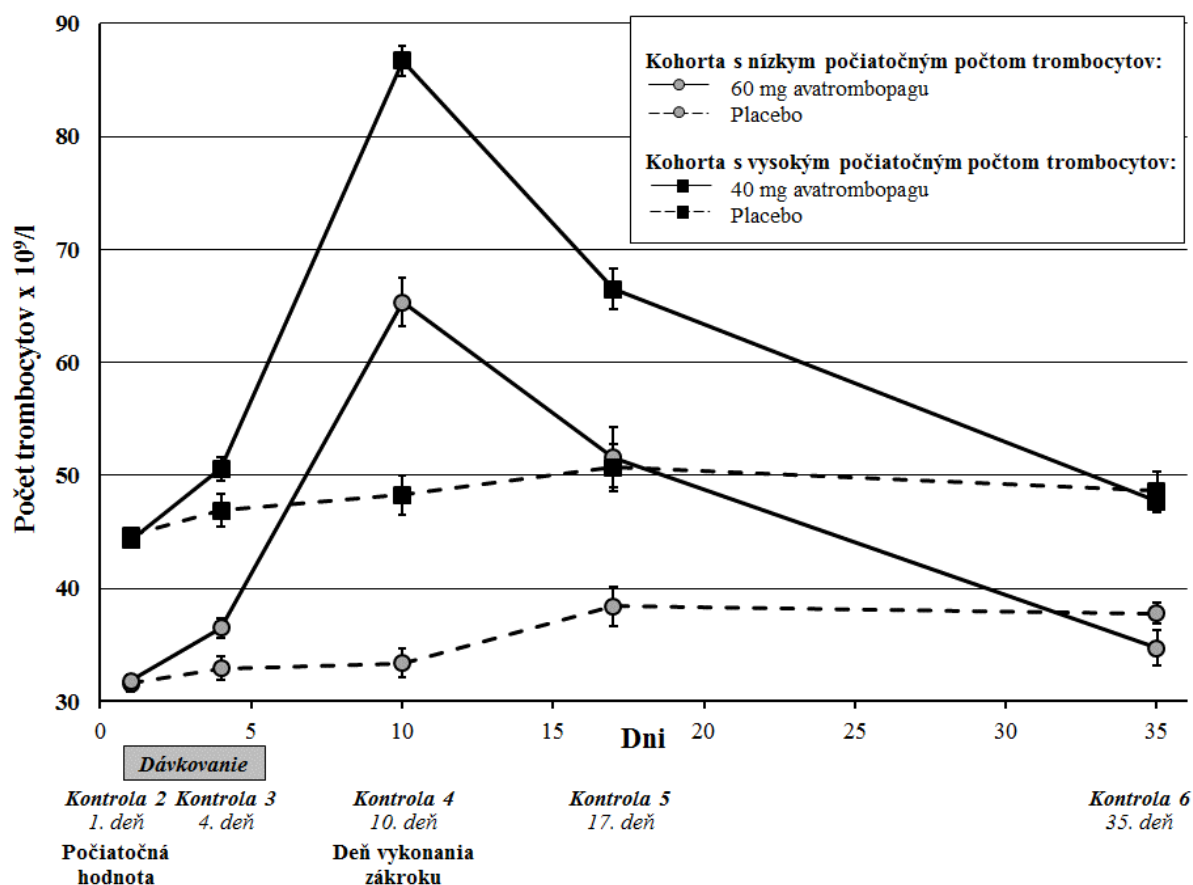
Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v kohorte a liečebnej skupine s nízkym počiatčným počtom trombocytov – štúdie ADAPT-1 a ADAPT-2

Kohorta s nízkym počiatočným počtom trombocytov (< 40 × 10 ⁹ /l)				
Kategória	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Pomer pacientov, ktorí nepotrebovali transfúziu trombocytov ani žiadny záchranný postup kvôli krvácaniu				
Pacienti reagujúci na liečbu 95 % IS ^a	23 % (11; 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
Hodnota p ^b	< 0,0001		0,0006	
Pomer pacientov, ktorí v deň vykonania zákroku dosiahli počet trombocytov ≥ 50 × 10 ⁹ /l				
Pacienti reagujúci na liečbu 95 % IS ^a	4 % (0, 10)	69 % (59, 79)	7 % (0, 15)	67 % (56, 78)
Hodnota p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Zmena v počte trombocytov od počiatočného stavu po deň vykonania zákroku				
Priemer (SD) × 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Medián × 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
Hodnota p ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Vysoký počiatočný počet trombocytov (≥ 40 až < 50 × 10 ⁹ /l)				
Kategória	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Pomer pacientov, ktorí nepotrebovali transfúziu trombocytov ani žiadny záchranný postup kvôli krvácaniu				
Pacienti reagujúci na liečbu 95 % IS ^a	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
Hodnota p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Pomer pacientov, ktorí v deň vykonania zákroku dosiahli počet trombocytov ≥ 50 × 10 ⁹ /l				
Pacienti reagujúci na liečbu 95 % IS ^a	21 % (7, 34)	88 % (80, 96)	39 % (23, 56)	93 % (87, 100)
Hodnota p ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Zmena v počte trombocytov od počiatočného stavu po deň vykonania zákroku				
Priemer (SD) × 10 ⁹ /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Medián × 10 ⁹ /l	0,0	33,0	3,3	41,3
Hodnota p ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a. Obojstranný 95 % interval spoľahlivosti na základe normálneho priblíženia. b. Cochranov-Mantelov-Haenszelov test. c. Wilcoxonov test súčtu poradia.				

Meraná hodnota zvýšenia počtu trombocytov sa pozorovala v oboch liečebných skupinách s avatrombopagom v priebehu času od 4. dňa po podaní dávky, pričom maximum dosiahla v 10. – 13. deň a potom sa vrátila na takmer počiatčné hodnoty v 35. deň (obrázok 1). Priemerný počet trombocytov zostal vyšší alebo rovný $50 \times 10^9/l$ v 17. deň (5. kontrola).

Obrázok 1: Priemerný počet trombocytov (+/- štandardná chyba) podľa dní od začatia podávania lieku a kohort a liečebných skupín podľa počiatočného počtu trombocytov – súhrnné údaje zo štúdií ADAPT-1 a ADAPT-2



Účinnosť avatrombopagu bola podobná v rámci rôznych podskupín pre súhrnnú populáciu štúdií fázy 3 (ADAPT-1 a ADAPT-2). Pomer osôb, ktoré nepotrebovali transfúziu trombocytov ani žiadny záchranný postup kvôli krvácaniu bol vo všeobecnosti podobný v rámci všetkých podskupín.

Štúdie chronickej imunitnej trombocytopénie

Účinnosť Dopteletu u dospelých pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou sa vyhodnocovala v multicentrickej, randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii fázy 3 (štúdia 302). Pacienti predtým dostávali jednu alebo viac predchádzajúcich terapií chronickej imunitnej trombocytopénie a mali priemerné skríningové a východiskové počty trombocytov $< 30 \times 10^9/l$. Pacienti boli centrálne stratifikovaní podľa stavu splenektómie, východiskového počtu trombocytov (≤ 15 alebo $> 15 \times 10^9/l$) a používania súbežného lieku na chronickú imunitnú trombocytopéniu a následne boli randomizovaní (v pomere 2 : 1) do skupiny dostávajúcej po dobu 6 mesiacov buď avatrombopag alebo placebo. Pacienti dostávali začiatocnú dávku 20 mg jedenkrát denne, pričom dávky boli následne titrované na základe trombocytovej odpovede.

Okrem toho mohli pacienti postupne vysadiť súbežne podávané lieky na ITP a dostať záchrannú liečbu podľa miestnych štandardov starostlivosti. Viac ako polovica všetkých pacientov v každej liečebnej skupine podstúpila v minulosti ≥ 3 predchádzajúce liečby ITP a 29 % pacientov v skupine s placebom a 34 % pacientov v skupine s avatrombopagom malo v minulosti splenektómiu.

Randomizovaných bolo 49 pacientov, 32 do skupiny s avatrombopagom a 17 do skupiny s placebom, s podobným priemerným [SD] východiskovým počtom trombocytov v týchto 2 liečebných skupinách ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ a $12,7 [7,8] \times 10^9/l$, v uvedenom poradí). Medián veku bol 44 rokov, 63 % boli ženy a 94 % boli belosi, 4 % aziati a 2 % černosí. Celkom 8,2 % pacientov bolo vo veku ≥ 65 rokov a žiadny pacient nebol vo veku ≥ 75 rokov. Medián trvania expozície bol 26 týždňov v prípade pacientov liečených avatrombopagom a 6 týždňov v prípade pacientov liečených placebom. Primárnym výsledkom účinnosti v tomto skúšaní bol kumulatívny počet týždňov, v ktorých bol počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 6-mesačného obdobia liečby pri absencii záchranej liečby. Pacienti liečení avatrombopagom mali pri absencii záchranej liečby dlhšie trvanie počtu trombocytov na úrovni $\geq 50 \times 10^9/l$ v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (medián 12,4 [0, 25] týždňa oproti 0 [0, 2] týždňom, v uvedenom poradí, $p < 0,0001$) (pozri tabuľku 6).

Tabuľka 6: Kumulatívny počet týždňov trombocytovej odpovede – štúdia 302

Primárny výsledok účinnosti	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulatívny počet týždňov s trombocytovou odpoveďou*		
Priemerná hodnota (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Medián	12,4	0,0
Minimum, maximum	0, 25	0, 2
Hodnota p Wilcoxonovho hodnotiaceho sumačného testu	< 0,0001	

* Kumulatívny počet týždňov trombocytovej odpovede je definovaný ako celkový počet týždňov, v ktorých bol počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ počas 6 mesiacov liečby pri absencii záchranej liečby.

Okrem toho väčší podiel pacientov v skupine liečenej avatrombopagom mal na 8. deň počet trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ v porovnaní s placebom (21/32, 66 % oproti 0/17, 0,0 %, v uvedenom poradí, 95 % IS (47, 86), $p < 0,0001$). Aj keď len niekoľko osôb dostávalo na začiatku liečby súbežne podávané lieky na ITP, väčší podiel pacientov v skupine liečenej avatrombopagom dosiahol zníženie používania súbežne podávaných liekov na ITP od začiatku liečby v porovnaní s placebom (5/15, 33 % oproti 0/7, 0,0 %, v uvedenom poradí, 95 % IS (12, 62), $p = 0,1348$).

Štúdie pretrvávajúcej alebo chronickej imunitnej trombocytopenie u pediatrických pacientov

Účinnosť Dopteletu sa u pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 až < 18 rokov s pretrvávajúcou alebo chronickou imunitnou trombocytopeniou vyhodnocovala v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní. Po 12-týždňovej fáze liečby (hlavná fáza) nasledovala voliteľná, predĺžená fáza, v ktorej dostávali všetci pacienti avatrombopag.

U pacientov sa vyžadovala diagnóza primárnej ITP počas ≥ 6 mesiacov a nedostatočná odpoveď na aspoň jednu predchádzajúcu liečbu. Do štúdie bolo zaradených 75 pacientov randomizovaných v pomere 3:1 na avatrombopag: placebo v 3 vekových kohortách: vek ≥ 12 až < 18 rokov (n = 29), vek ≥ 6 až < 12 rokov (n = 28) a vek ≥ 1 až < 6 rokov (n = 18).

Primárnym cieľovým ukazovateľom bola pretrvávajúca odpoveď v počte trombocytov definovaná ako podiel pacientov, ktorí dosiahli aspoň 6 z 8 týždenných počtov trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ počas posledných 8 týždňov 12-týždňového obdobia liečby v hlavnej fáze bez použitia záchranej liečby.

Alternatívnym primárnym cieľovým ukazovateľom (analyzovaným ako sekundárny cieľový ukazovateľ) bola odpoveď v počte trombocytov definovaná ako podiel osôb, ktoré dosiahli aspoň 2 po sebe nasledujúce hodnotenia počtu trombocytov $\geq 50 \times 10^9/l$ v hlavnej fáze bez použitia záchranej liečby.

Tabuľka 7: Pretrvávajúca odpoveď v počte trombocytov a odpoveď v počte trombocytov - skúšanie fázy 3 u pediatrických pacientov s pretrvávajúcou alebo chronickou ITP

Cieľový ukazovateľ	Avatrombopag (n = 54)	Placebo (n = 21)
Pretrvávajúca odpoveď v počte trombocytov, n% (primárny)		
Áno	15 (27,8)	0
Nie	39 (72,2)	21 (100,0)
Rozdiel v podieloch (avatrombopag – placebo) (95 % IS)	27,8 (15,8; 39,7)	
Hodnota p Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu (avatrombopag oproti placebo)	p = 0,0077 ^a	
Odpoveď v počte trombocytov, n% (alternatívny primárny)		
Áno	44 (81,5)	0
Nie	10 (18,5)	21 (100,0)
Rozdiel v podieloch (avatrombopag – placebo) (95 % IS)	81,5 (71,1; 91,8)	
Hodnota p Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu (avatrombopag oproti placebo)	p < 0,0001 ^a	

^a Označuje hodnotu p Fisherovho presného testu, ktorý sa použil namiesto Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu vzhľadom na nízky počet rovesníkov reagujúcich na liečbu.

Poznámka: Cochranov-Mantelov-Haenszelov test je upravený podľa vekovej kohorty a východiskového počtu trombocytov.

Podiel osôb, ktoré potrebovali záchrannú liečbu, bol významne nižší (p = 0,0008) v skupine s avatrombopagom (7,4 %) v porovnaní so skupinou s placebom (42,9 %).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Dopteletom vo všetkých podskupinách pediatickej populácie pre trombocytopéniu ako sekundárny dôsledok ochorenia pečene (informácie o použití v pediatickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Profily plazmatických koncentrácií v čase po perorálnom podaní avatrombopagu boli charakterizované krátkym časovým oneskorením (0,5 - 0,75 hodín) s maximálnou expozíciou 6 - 8 hodín po podaní dávky. Vo farmakokinetických štúdiách s viacnásobnou dávkou u zdravých dobrovoľníkov sa ustálený stav dosiahol v 5. deň podávania dávok. Na vyhodnotenie účinkov jedla s vysokým a nízkym obsahom tukov na biologickú dostupnosť a farmakokinetickú variabilitu avatrombopagu sa vykonali otvorené, randomizované klinické skúšania s dizajnom skrížených opakovaní u zdravých dobrovoľníkov. Podávanie oboch typov jedla nemalo žiadne klinicky významné účinky na mieru (C_{max}) ani rozsah (AUC) expozície avatrombopagu. Pri podávaní s jedlom však došlo k významnému zníženiu (približne o 50 %) variability hodnôt AUC a C_{max} medzi osobami a u jednotlivých osôb (pozri časť 4.2 a 4.5).

Interakcie s jedlom

Súbežné podávanie avatrombopagu buď s jedlom s vysokým alebo s nízkym obsahom tukov nevedlo ku klinicky významným zmenám v rýchlosti ani rozsahu absorpcie avatrombopagu. Podávanie avatrombopagu s jedlom s vysokým aj s nízkym obsahom tukov však znížilo farmakokinetickú variabilitu avatrombopagu medzi osobami a u jednotlivých osôb približne o 50 %. Preto sa odporúča podávanie avatrombopagu s jedlom (pozri časť 4.2).

Distribúcia

Štúdie *in vitro* naznačujú, že avatrombopag je vysoko viazaný na ľudské plazmatické proteíny (> 96 %). Zjavný distribučný objem avatrombopagu u pacientov s trombocytopéniou a chronickým ochorením pečene je na základe populačnej farmakokinetickej analýzy približne 180 l a zjavný distribučný objem u pacientov s chronickou imunitnou trombocytopéniou je približne 235 l, čo naznačuje, že avatrombopag sa rozsiahlo distribuuje.

Biotransformácia

Oxidatívny metabolizmus avatrombopagu je sprostredkovaný hlavne CYP2C9 a CYP3A4. Avatrombopag je substrátom pri transporte sprostredkovanom p-glykoproteínom (P-gp), aj keď sa pri súbežnom podávaní so silným inhibítorom P-gp neočakávajú žiadne klinicky významné rozdiely vo zvýšení počtu trombocytov. Na základe štúdií *in vitro* sa neočakáva, že iné transportné proteíny (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 a OAT3) budú hrať dôležitú úlohu v dostupnosti avatrombopagu.

Tabuľka 8: Liekové interakcie: Zmeny farmakokinetických vlastností avatrombopagu v prítomnosti súbežne podávaného lieku

Súbežne podávaný liek*	Priemerný geometrický pomer [90 % IS] farmakokinetických vlastností avatrombopagu s/bez súbežne podávaného lieku (žiadny účinok = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Silný inhibítor CYP3A		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Stredne silný inhibítor CYP3A a CYP2C9		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Stredne silný induktor CYP2C9 a silný induktor CYP3A		
Rifampín	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
Inhibítor P-gp		
Cyklosporín	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
Inhibítor P-gp a stredne silný inhibítor CYP3A		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* v ustálenom stave okrem cyklosporínu, ktorý sa podával ako jednorazová dávka

Účinok avatrombopagu

Avatrombopag neinhibuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A, neindukuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C a CYP3A a len slabo indukuje CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag inhibuje transportéry organických aniónov (OAT) 1 a 3 a proteín rezistencie rakoviny prsníka (BCRP), avšak neinhibuje polypeptidové transportéry organických aniónov (OATP) 1B1 a 1B3 ani transportér organických kationov (OCT) 2 *in vitro*.

Účinok transportných proteínov

Avatrombopag je substrátom pri transporte sprostredkovanom p-glykoproteínom (P-gp) (pozri tabuľku 8). Avatrombopag nie je substrátom pre OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 ani OAT3.

Eliminácia

Hlavnou cestou vylučovania avatrombopagu je vylučovanie stolicou. Po podaní jednorazovej 20 mg dávky ^{14}C -avatrombopagu zdravým mužským dobrovoľníkom sa 88 % dávky vylúčilo stolicou a 6 % močom. Z 88 % materiálu súvisiaceho s liekom v stolici bolo 77 % identifikovaných ako materská látka (34 %) a 4-hydroxy metabolit (44 %). V plazme sa nezaznamenali žiadne metabolity avatrombopagu.

Priemerný plazmatický polčas eliminácie (%CV) avatrombopagu je približne 19 hodín (19 %). Priemerný (%CV) klírens avatrombopagu sa odhaduje na 6,9 l/h (29 %).

Linearita

Avatrombopag preukazoval po podaní jednorazovej dávky v rozsahu od 10 mg (0,5-násobok najnižšej schválenej dávky) do 80 mg (1,3-násobok najvyššej odporúčanej dávky) farmakokinetické vlastnosti úmerné dávke.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

Populačná farmakokinetická analýza plazmatických koncentrácií avatrombopagu z klinických skúšaní so zdravými osobami a pacientami s trombocytopéniou spôsobenou chronickým ochorením pečene alebo zdravými osobami a pacientmi s ITP, ktoré zahŕňali 11 % (84/787) a 4 % (24/577) študijnej populácie vo veku ≥ 65 rokov, v uvedenom poradí, naznačovala, že expozície avatrombopagu nie sú ovplyvnené vekom (pozri časť 4.2).

Rasové alebo etnické skupiny

Populačná farmakokinetická analýza plazmatických koncentrácií avatrombopagu z klinických skúšaní so zdravými osobami, pacientami s trombocytopéniou spôsobenou chronickým ochorením pečene a pacientami s ITP naznačovala, že expozície avatrombopagu sú podobné v rámci všetkých skúmaných ľudských rás.

Porucha funkcie obličiek

Štúdie u ľudí preukázali, že renálna cesta nie je hlavnou cestou eliminácie nezmeneného avatrombopagu ani jeho metabolitov. Na základe známeho metabolického profilu avatrombopagu a skutočnosti, že len 6 % dávky sa vylučuje v moči, sa pravdepodobnosť vplyvu poruchy funkcie obličiek na farmakokinetické vlastnosti avatrombopagu považuje za veľmi nízku (pozri časti 4.2 a 4.8).

Populačná farmakokinetická analýza avatrombopagu u zdravých osôb a u osôb s trombocytopéniou spôsobenou chronickým ochorením pečene naznačovala podobné expozície u zdravých osôb a u osôb s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min.}$, Cockcroft-Gault).

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti avatrombopagu sa neskúmali u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min.}$, Cockcroft-Gault) vrátane pacientov vyžadujúcich hemodialýzu.

Porucha funkcie pečene

Populačná farmakokinetická analýza vyhodnocovala plazmatické expozície avatrombopagu u pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene na základe skóre modelu pre ochorenie pečene v konečnom štádiu (MELD) a Childových-Turcotteových-Pughových skóre. Medzi pacientami s Childovými-Turcotteovými-Pughovými skóre (rozsah = 5 až 12) alebo skóre MELD (rozsah = 4 až 23) a zdravými osobami sa nepozorovali žiadne dôležité rozdiely v expozícii avatrombopagu. Plazmatické expozície avatrombopagu boli porovnateľné u pacientov s chronickým ochorením pečene sekundárne spôsobeným vírusovou hepatitídou (n = 242), steatohepatitídou nespôsobenou alkoholom (n = 45) a ochorením pečene spôsobeným alkoholom (n = 49) v pivotnej štúdií fázy 3 a boli tiež porovnateľné s hodnotami u zdravých osôb (n = 391). Z dôvodu obmedzených dostupných informácií sa má u pacientov s Childovými-Turcotteovými-Pughovými skóre C avatrombopag používať len v prípade, ak očakávaný prínos prevažuje nad očakávanými rizikami.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Avatrombopag nestimuluje tvorbu trombocytov u myší, potkanov, opíc ani psov kvôli svojej jedinečnej špecifickosti voči TPO receptoru. Preto údaje z týchto štúdií na zvieratách nepredstavujú úplný model možných nežiaducich účinkov súvisiacich so zvýšením počtu trombocytov spôsobeným avatrombopagom u ľudí.

Účinky v predklinických skúšaní sa pozorovali iba pri expozíciách považovaných za dostatočne vyššie, ako je maximálna expozícia u ľudí, čo poukazuje na malý význam týchto zistení pre klinické použitie. Primárna toxicita avatrombopagu v pivotných štúdiách s opakovanou dávkou bola zistená v žalúdku pri vysokých dávkach s primeranými bezpečnostnými hranicami pri porovnaní s expozíciami pri maximálnej odporúčanej dávke u ľudí; tieto účinky boli reverzibilné aj v štúdiách chronickej toxicity.

Karcinogenéza

V dvojročnej štúdií karcinogenity na myšiach a potkanoch sa pri vysokých dávkach vyskytli v žalúdku žalúdočné nádorové ochorenia (karcinoidy) neuroendokrinných buniek (enterochromafínu podobné bunky, ECL bunky). Žalúdočné karcinoidy sa považovali za pravdepodobne spôsobené dlhotrvajúcou hypergastrinémiou pozorovanou v štúdiách toxicity. Význam žalúdočných karcinoidov súvisiacich s hypergastrinémiou u hlodavcov sa pre ľudí vo všeobecnosti považuje za nízkorizikový.

Avatrombopag nemal mutagénny účinok v bakteriálnom teste reverznej mutácie (AMES) *in vitro* ani klastogénny účinok v teste chromozómových aberácií ľudských lymfocytov *in vitro* ani v teste s potkaními mikrojadrami buniek kostnej drene *in vivo*.

Zvieracia toxikológia a/alebo farmakológia

V 4-týždňových alebo dlhších štúdiách toxicity s opakovanou dávkou sa u myší, potkanov a opíc cynomolgus pozorovali žalúdočné lézie súvisiace s liečbou. U týchto druhov sa avatrombopag spájal s histopatologickými zmenami sliznice fundu žľaznatého žalúdka charakterizovanými degeneráciou žľaznatého epitelu so znížením počtu zrelých parietálnych buniek. Tento účinok sa nespájal so zápalovou odpoveďou ani dôkazom erózie a tvorby vredov. Závažnosť žalúdočných lézií závisela od dávky a trvania podávania avatrombopagu a preukazovala jasný trend smerom k reverzibilite počas obdobia zotavovania. Expozície (AUC) pri dávkach, ktoré nepreukazovali žiadne žalúdočné lézie v rámci všetkých druhov, boli 3- až 33-násobne vyššie ako expozície u ľudí pri maximálnej odporúčanej dávke pre ľudí.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Avatrombopag nemal žiadny vplyv na fertilitu ani skorý embryonálny vývoj u samcov potkanov pri 22-násobných expozíciách, ani u samic potkanov pri 114-násobných expozíciách hodnoty AUC u pacientov pri odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne.

Vylučovanie do mlieka

Avatrombopag bol prítomný v mlieku laktujúcich potkanov po perorálnom podaní rádioaktívne označeného avatrombopagu. Farmakokinetické parametre avatrombopagu v mlieku boli podobné hodnotám v plazme s pomerom expozície rádioaktivity súvisiacej s avatrombopagom (mlieko ku plazme) 0,94.

Štúdie vykonávané u zvieracích mláďat

V 10-týždňovej toxikologickej štúdii vykonávanej u mláďat potkanov sa avatrombopag podával v dávkach od 20 do 300 mg/kg/deň. Pri dávkach do 300 mg/kg/deň sa nezistila žiadna úmrtnosť ani žiadne klinické príznaky súvisiace s testovanou látkou. V žalúdku dochádzalo pri dávkach 100 a 300 mg/kg/deň k výskytu degenerácie, regeneračnej hyperplázie a atrofii žľazového epitelu závislých od dávky. Expozície na úrovni 100 mg/kg/deň u samcov potkanov boli 14-násobkom hodnoty AUC u pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne. Avatrombopag nespôsoboval žalúdočné zmeny u samcov mláďat potkanov pri expozíciách na úrovni 7-násobku hodnoty AUC pozorovanej u pacientov pri maximálnej odporúčanej dávke 60 mg jedenkrát denne. Pri dávke 300 mg/kg/deň (expozičia samíc potkanov bola na úrovni 50-násobku expozície u ľudí na základe hodnoty AUC pri dávke 60 mg denne) bol tiež pozorovaný zvýšený výskyt základnej fokálnej mineralizácie v obličkách samíc.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza (E460(i))
krospovidón typu B (E1202)
koloidný oxid kremičitý, bezvodý (E551)
stearát horečnatý (E 470b)

Filmový obal

polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (polyamidom a polyvinylchloridom laminovaný hliníkový film s pretlačovacou hliníkovou polyetyléntereftalátovou fóliou) obsahujúci buď 10 alebo 15 filmom obalených tabliet. Každá škatuľa obsahuje jeden blister s 10 alebo 15 filmom obalenými tabletami alebo dva blistre s 15 filmom obalenými tabletami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2019
Dátum posledného predĺženia registrácie: 09. februára 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Doptelet 20 mg filmom obalené tablety
avatrombopag

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna filmom obalená tableta obsahuje avatrombopag-maleát zodpovedajúci 20 mg avatrombopagu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje laktózu, ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Filmom obalená tableta

10 filmom obalených tabliet

15 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Perorálne použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Doptelet 20 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Doptelet 20 mg tablety
avatrombopag

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Doptelet 20 mg filmom obalené tablety avatrombopag

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Doptelet a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Doptelet
3. Ako užívať Doptelet
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Doptelet
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Doptelet a na čo sa používa

Doptelet obsahuje liečivo nazývané avatrombopag. Patrí do skupiny liekov nazývaných agonisti trombopoetínového receptora.

Doptelet sa používa u dospelých s chronickým ochorením pečene na liečbu nízkeho počtu krvných doštičiek (nazývaného trombocytopénia) pred lekársym zákrokom, pri ktorom existuje riziko krvácania.

Doptelet sa používa na liečbu dospelých s nízkym počtom krvných doštičiek spôsobeného primárnou chronickou imunitnou trombocytopéniou (ITP), keď predchádzajúca liečba ITP (napríklad kortikosteroidmi alebo imunoglobulínmi) nefungovala dostatočne dobre.

Doptelet pomáha zvýšiť počet krvných doštičiek v krvi. Krvné doštičky sú krvné bunky, ktoré pomáhajú pri zrážaní krvi a tak znižujú krvácanie alebo predchádzajú krvácaniu.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Doptelet

Neužívajte Doptelet

- ak ste alergický na avatrombopag alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6). Ak si nie ste istý, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika predtým, ako začnete užívať Doptelet.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Doptelet, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika ak:

- je u vás riziko tvorby krvných zrazenín v žilách alebo cievach, alebo ak členovia vašej rodiny mali krvné zrazeniny,
- máte ďalšie ochorenie krvi, známe ako myelodysplastický syndróm (MDS). Užívanie Dopteletu môže zhoršiť MDS.

Môže sa u vás vyskytovať **vyššie riziko tvorby krvných zrazenín**, keď ste starší alebo ak:

- musíte zostať v posteli dlhší čas,
- máte rakovinu,
- užívate antikoncepciu alebo náhradnú hormonálnu liečbu,
- ste nedávno absolvovali chirurgický zákrok alebo ak ste sa poranili,
- ak máte nadváhu,
- ak fajčíte,
- ak máte chronické ochorenie pečene v pokročilom štádiu.

Ak sa vás týka niečo z hore uvedeného, alebo ak si nie ste istí, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik predtým, ako začnete užívať Doptelet.

Krvné testy na zistenie počtu krvných doštičiek

Ak prestanete užívať Doptelet, je pravdepodobné, že počet krvných doštičiek vám poklesne na rovnako nízku úroveň ako pred liečbou alebo dokonca ešte nižšiu a vznikne riziko krvácania. Môže k tomu dôjsť v priebehu niekoľkých dní. Počet krvných doštičiek bude sledovať váš lekár a prediskutuje s vami vhodné preventívne opatrenia.

Testy na kontrolu kostnej drene

U ľudí, ktorí majú problémy s kostnou dreňou, môžu lieky ako Doptelet tieto problémy ešte zhoršiť. Znamky zmien kostnej drene sa môžu prejavovať ako abnormálne výsledky vašich krvných testov. Váš lekár môže tiež vykonať test na priamu kontrolu kostnej drene počas liečby Dopteletom.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte Doptelet osobám mladším ako 18 rokov. Bezpečnosť a účinnosť tohto lieku u tejto vekovej skupiny nie je známa.

Iné lieky a Doptelet

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ak užívate aj iné lieky na ITP, počas užívania Dopteletu ich možno budete musieť užívať v nižšej dávke alebo ich prestať užívať.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Doptelet sa neodporúča používať počas gravidity a u žien, ktoré môžu mať deti a nepoužívajú antikoncepciu.

Ak dojčíte, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať Doptelet. Tento liek môže prechádzať do materského mlieka. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť, či prínos dojčenia prevažuje akékoľvek riziká pre vaše dieťa počas dojčenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neočakáva sa, že Doptelet ovplyvní vašu schopnosť viesť vozidlo, bicyklovať alebo používať nástroje alebo stroje.

Doptelet obsahuje laktózu

Doptelet obsahuje laktózu (typ cukru). Ak vám váš lekár povedal, že neznášate niektoré cukry, kontaktujte svojho lekára pred užitím tohto lieku.

3. Ako užívať Doptelet

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ak máte chronické ochorenie pečene a nízky počet krvných doštičiek, zákrok máte podstúpiť 5 až 8 dní po poslednej dávke Dopteletu.

Ak máte chronickú ITP, váš lekár vám povie, koľko Dopteletu máte užívať a ako často ho máte užívať.

Koľko lieku máte užiť

Ak máte chronické ochorenie pečene a máte naplánovaný invazívny zákrok

- Doptelet je dostupný v 20 mg tabletách. Zvyčajná odporúčaná dávka je buď 40 mg (2 tablety) alebo 60 mg (3 tablety) každý deň počas 5 za sebou idúcich dní.
- Vaša dávka bude závisieť od počtu krvných doštičiek.
- Váš lekár alebo lekárnik vám povie, koľko tabliet máte užiť a kedy ich máte užívať.

Ak máte chronickú ITP

- Obvyklá odporúčaná začiatková dávka je 20 mg (1 tableta) denne. Ak užívate niektoré ďalšie lieky, možno budete potrebovať inú začiatkovú dávku.
- Váš lekár alebo lekárnik vám povie, koľko tabliet máte užiť a kedy ich máte užívať.
- Váš lekár bude pravidelne sledovať váš počet krvných doštičiek a podľa potreby vám upraví dávku.

Užívanie tohto lieku

- Tablety prehltajte v celku a užívajte ich spolu s jedlom v rovnakom čase dňa, v ktorom užívate Doptelet.

Ak máte chronické ochorenie pečene a nízky počet krvných doštičiek

- Začnite užívať Doptelet 10 až 13 dní pred naplánovaným lekárskeho zákrokom.
- Váš lekár alebo lekárnik vám povie, koľko tabliet máte užiť a kedy ich máte užívať.

Ak máte chronickú ITP

- Váš lekár alebo lekárnik vám povie, koľko tabliet máte užiť a kedy ich máte užívať.

Ak užijete viac Dopteletu, ako máte

- Ihneď sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Doptelet

- Užite vynechanú dávku hneď, ako si na to spomeniete, potom užite ďalšiu dávku v obvyklom čase.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste vynahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Doptelet

Doptelet užívajte tak dlho, ako vám to určí váš lekár. Neprestávajte užívať Doptelet, pokiaľ vám to nepovedal váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Oznámte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak spozorujete niektoré z nasledujúcich vedľajších účinkov.

U dospelých pacientov s chronickým ochorením pečene boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky súvisiace s liečbou Dopteletom:

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- pocit únavy.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

- nízky počet červených krviniek (anémia),
- krvná zrazenina v portálnej žile (krvná cieva, ktorá privádza krv z čriev do pečene), ktorá môže spôsobiť bolesť alebo opuch hornej časti brucha,
- bolesť kostí,
- bolesť svalov,
- horúčka.

Neznáme (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)

- alergické reakcie vrátane opuchu tváre, opuchu jazyka a kožných zmien, ako je napríklad vyrážka a svrbenie.

U dospelých pacientov s primárnou chronickou ITP boli hlásené nasledujúce vedľajšie účinky súvisiace s liečbou Dopteletom:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac než 1 z 10 ľudí)

- pocit únavy,
- bolesť hlavy.

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb)

- bolesť chrbta, bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť ramien alebo nôh,
- nepohodlie alebo bolesť kostí, svalov, väzov, šliach a nervov,
- nevoľnosť, hnačka, vracanie, bolesť brucha, plynatosť/vetry spôsobené problémami so trávením,
- závrat, nepríjemné pocity v hlave, migréna,
- znížená chuť do jedla,
- slabosť,
- krvácanie z nosa,
- kožná vyrážka, svrbenie, akné, červené škvrny na koži,
- pocit brnenia, pichania alebo znecitlivenia, bežne nazývané „típnutie“,
- zväčšená slezina,
- dýchavičnosť,
- zvýšený krvný tlak,
- sklon k tvorbe podliatin alebo krvácaniu (nízky počet krvných doštičiek).

Časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- zvýšená hladina tukov (cholesterol, triglyceridy),
- zvýšená alebo znížená hladina cukru (glukózy) v krvi,
- zvýšená hladina pečňových enzýmov (alanínaminotransferázy),
- zvýšená hladina laktátdehydrogenázy,
- zvýšená hladina gastrínu,
- znížený počet červených krviniek (anémia),
- zvýšený alebo znížený počet krvných doštičiek.

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb)

- sčervenanie, opuch a bolesť žily z dôvodu krvnej zrazeniny,
- bolesť, opuch a citlivosť jednej z nôh (zvyčajne lýtka) s pocitom teplej pokožky v postihnutej oblasti (príznaky krvnej zrazeniny v hlbokej žile),
- krvné zrazeniny v žilách, ktoré odvádzajú krv z mozgu,

- zúženie krvných ciev (vazokonstrikcia),
- náhla dýchavičnosť, najmä ak je sprevádzaná ostrou bolesťou v hrudi a/alebo rýchlym dýchaním, čo môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v pľúcach,
- upchatie alebo zúženie žily, ktorá privádza krv do pečene,
- cievna mozgová príhoda alebo malá cievna mozgová príhoda,
- srdcový infarkt,
- nepravidelný srdcový rytmus,
- hemoroidy,
- rozšírenie žíl v konečníku,
- zápal (opuch) a infekcia nosa, vedľajších nosných dutín, hrdla, mandlí alebo stredného ucha (infekcia horných dýchacích ciest),
- zjazvenie kostnej drene,
- strata vody alebo telesných tekutín (dehydratácia),
- zvýšená chuť do jedla, hlad,
- zmeny nálady,
- poruchy myslenia,
- zmeny vnímania chuti, vône, sluchu, zraku,
- očné problémy vrátane podráždenia, nepohodlia, svrbenia, opuchu, slzenia, citlivosti na svetlo, rozmazaného videnia, zhoršeného zraku, straty zraku,
- bolesť v uchu,
- zvýšená citlivosť na bežné zvuky zvuky,
- vykašliavanie krvi,
- upchatý nos,
- bolesť, nepríjemné pocity alebo opuch v bruchu,
- zápcha,
- grganie,
- reflux žalúdočnej kyseliny,
- pocit pálenia alebo pichania v ústach,
- znecitlivenie úst, opuchnutý jazyk, problémy s jazykom,
- znecitlivenie,
- vypadávanie vlasov,
- kožné vredy,
- suchá koža,
- tmavofialové škvrny na koži (únik krvi z krvných ciev, podliatiny),
- nadmerné potenie,
- zmeny farby kože,
- svrbivá vyrážka,
- podráždenie kože,
- neobvyklé prejavy v oblasti kĺbov,
- svalové kŕče, svalová slabosť,
- krv v moči,
- silné menštruačné krvácanie,
- bolesť bradaviek,
- bolesť v hrudi,
- bolesť,
- opuch nôh alebo rúk.

Menej časté vedľajšie účinky, ktoré sa môžu prejaviť v krvných testoch

- baktérie v krvi,
- zvýšený počet bielych krviniek,
- znížené množstvo železa v krvi,
- zvýšené hladiny pečenejých enzýmov (aspartátaminotransferázy), abnormálne výsledky pečenejých testov.

Neznáme (frekvenciu nie je možné určiť z dostupných údajov)

- alergické reakcie vrátane opuchu tváre, opuchu jazyka a kožných zmien, ako je napríklad vyrážka a svrbenie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Doptelet

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Neužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na každom blistri po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Doptelet obsahuje

- Liečivo je avatrombopag. Jedna filmom obalená tableta obsahuje avatrombopag-maleát zodpovedajúci 20 mg avatrombopagu.
- Ďalšie zložky sú:
Jadro tablety: monohydrát laktózy (pozri časť 2 „Doptelet obsahuje laktózu“), mikrokryštalická celulóza [E460(i)], krospovidón typu B [E1202]; koloidný oxid kremičitý, bezvoný [E551], stearát horečnatý [E470b].
Filmový obal: polyvinylalkohol [E1203], mastenec [E553b], makrogol 3350 [E1521], oxid titaničitý [E171], žltý oxid železitý [E 172].

Ako vyzerá Doptelet a obsah balenia

Doptelet 20 mg filmom obalené tablety (tablety) sú bledožlté, okrúhle, zhora a zdola zaoblené tablety s vytlačeným označením „AVA“ na jednej strane a „20“ na druhej strane.

Tablety sa dodávajú v škatuliach obsahujúcich jeden alebo dva hliníkové blistre. Každý blister obsahuje 10 alebo 15 tabliet.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>.