

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Doptelet 20 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje avatrombopag maleat v količini, ki ustreza 20 mg avatrombopaga.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 120,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta (tableta).

Bledo rumena, okrogla, bikonveksna filmsko obložena tableta s premerom 7,6 mm in z vtisnjeno oznako »AVA« na eni strani in »20« na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Doptelet je indicirano za zdravljenje hude trombocitopenije pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo jeter, pri katerih je načrtovan invazivni poseg.

Zdravilo Doptelet je indicirano za zdravljenje primarne kronične imunske trombocitopenije (ITP) pri odraslih bolnikih, ki se ne odzivajo na druga zdravljenja (npr. kortikosteroide, imunoglobuline).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju hematoloških bolezni. Zdravilo Doptelet je treba jemati vsak dan ob istem času (npr. zjutraj ali zvečer) s hrano, tudi ko se odmerki jemljejo redkeje kot enkrat na dan.

Kronična bolezen jeter

Pri populacijah bolnikov, opredeljenih v poglavjih 4.4 in 4.5, pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Doptelet in na dan posega določite število trombocitov, da zagotovite zadostno povečanje števila trombocitov in odsotnost nepričakovano velikega povečanja števila trombocitov.

Priporočeni dnevni odmerek avatrombopaga je odvisen od števila trombocitov pri bolniku (glejte preglednico 1). Odmerjanje je treba začeti od 10 do 13 dni pred načrtovanim posegom. Pri posameznem bolniku je treba poseg opraviti od 5 do 8 dni po zadnjem prejetem odmerku avatrombopaga.

Preglednica 1: Priporočeni dnevni odmerek avatrombopaga

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Odmerek enkrat na dan	Trajanje odmerjanja
< 40	60 mg (tri 20 mg tablete)	5 dni
od ≥ 40 do < 50	40 mg (dve 20 mg tableti)	5 dni

Trajanje zdravljenja

Zaradi pomanjkanja podatkov se avatrombopaga ne sme jemati več kot 5 dni.

Izpuščeni odmerki

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti takoj, ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dvojnega odmerka, da bi nadomestil izpuščenega. Naslednji odmerek mora vzeti naslednjega dne ob običajnem času.

Kronična imunska trombocitopenija

Uporabite najmanjši odmerek zdravila Doptelet, potreben za doseganje in vzdrževanje števila trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$, kot je potrebno za zmanjšanje tveganja za krvavitve. Avatrombopaga ne uporabljajte za normalizacijo števila trombocitov. V kliničnih preskušanjih se je število trombocitov običajno povečalo v 1 tednu po začetku zdravljenja z avatrombopagom in zmanjšalo v 1 do 2 tednih po prekinitvi zdravljenja.

Začetno odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek zdravila Doptelet je 20 mg (1 tableta) enkrat na dan s hrano.

Spremljanje in prilagajanje odmerka

Po uvedbi zdravljenja najmanj enkrat tedensko ocenjujte število trombocitov, dokler se ne doseže stabilno število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ in $\leq 150 \times 10^9/l$. V prvih tednih zdravljenja je treba pri bolnikih, ki prejemajo avatrombopag samo enkrat ali dvakrat na teden, število trombocitov spremljati dvakrat na teden. Spremljanje dvakrat na teden je treba izvajati tudi po prilagajanju odmerka med zdravljenjem.

Zaradi morebitnega tveganja za dvig števila trombocitov nad $400 \times 10^9/l$ v prvih tednih zdravljenja je treba bolnike natančno spremljati za kakršne koli znake ali simptome trombocitoze. Ko dosežete stabilno število trombocitov, število trombocitov določajte vsaj mesečno. Po prekinitvi zdravljenja z avatrombopagom je treba število trombocitov določati tedensko vsaj 4 tedne.

Prilagoditve odmerka (glejte preglednico 2 in preglednico 3) temeljijo na odzivu števila trombocitov. Dnevna odmerka 40 mg (2 tableti) se ne sme prekoračiti.

Preglednica 2: Prilagoditve odmerka avatrombopaga pri bolnikih s primarno kronično imunsko trombocitopenijo

Število trombocitov ($\times 10^9/l$)	Prilagoditev odmerka ali ukrep
< 50 po najmanj 2 tednih zdravljenja z avatrombopagom	- Povečanje za <i>eno raven odmerka</i> v skladu s preglednico 3. - Počakajte 2 tedna, da ocenite učinke tega režima in morebitnih naknadnih prilagoditev odmerka.
> 150 in ≤ 250	- Zmanjšanje za <i>eno raven odmerka</i> v skladu s preglednico 3. - Počakajte 2 tedna, da ocenite učinke tega režima in morebitnih naknadnih prilagoditev odmerka.
> 250	- Ustavite uporabo avatrombopaga. - Pogostnost spremljanja trombocitov povečajte na dvakrat na teden. - Ko je število trombocitov manj kot $100 \times 10^9/l$, zmanjšanje za <i>eno raven odmerka</i> v skladu s preglednico 3 in nadaljujte zdravljenje.
< 50 po 4 tednih avatrombopaga 40 mg enkrat na dan	Prenehajte z uporabo avatrombopaga.
> 250 po 2 tednih avatrombopaga 20 mg na teden	Prenehajte z uporabo avatrombopaga.

Preglednica 3: Ravni odmerka avatrombopaga za titriranje pri bolnikih s primarno kronično imunsko trombocitopenijo

Odmerek [‡]	Raven odmerka
40 mg enkrat na dan	6
40 mg trikrat na teden <i>IN</i> 20 mg štiri preostale dni posameznega tedna	5
20 mg enkrat na dan*	4
20 mg trikrat na teden	3
20 mg dvakrat na teden <i>ALI</i> 40 mg enkrat na teden	2
20 mg enkrat na teden	1

* Začetni režim odmerjanja za vse bolnike *razen* tiste, ki jemljejo *zmerne ali močne dvojne induktorje* ali *zmerne ali močne dvojne zaviralce* CYP2C9 in CYP3A4/5 ali samo CYP2C9.

[‡] Bolniki, ki jemljejo avatrombopag redkeje kot enkrat na dan, naj zdravilo jemljejo dosledno iz tedna v teden.

Raven odmerka 3: Trije nezaporedni dnevi v tednu, npr. ponedeljek, sredo in petek

Raven odmerka 2: Dva nezaporedna dneva v tednu, npr. ponedeljek in petek

Raven odmerka 1: Vsak teden isti dan, npr. v ponedeljek

V primeru izpuščenega odmerka morajo bolniki izpušчени odmerek avatrombopaga vzeti takoj, ko se spomnijo. Bolniki ne smejo vzeti dveh odmerkov hkrati, da bi nadomestili izpušчени odmerek, naslednji odmerek pa morajo vzeti po trenutnem režimu.

Avatrombopag se lahko daje poleg drugih zdravil za ITP. Pri kombiniranju avatrombopaga z drugimi zdravili za zdravljenje primarne ITP je treba spremljati število trombocitov, da bi se izognili številu trombocitov izven priporočenih vrednosti in za določitev, ali je treba zmanjšati odmerek katerega od zdravil.

Prekinitev zdravljenja

Zdravljenje z avatrombopagom prekinite, če se število trombocitov po 4 tednih odmerjanja z največjim odmerkom 40 mg enkrat na dan ne poveča na $\geq 50 \times 10^9/l$. Zdravljenje z avatrombopagom prekinite, če je število trombocitov po 2 tednih odmerjanja 20 mg enkrat na teden večje od $250 \times 10^9/l$.

Priporočeni odmerki s sočasnimi zmernimi ali močnimi dvojnimi induktorji ali zaviralci CYP2C9 in CYP3A4/5 ali samo CYP2C9 pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo

Priporočeni začetni odmerki avatrombopaga pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo, ki se sočasno zdravijo z drugimi zdravili, so povzeti v preglednici 4.

Preglednica 4: Priporočeni začetni odmerki avatrombopaga za bolnike s primarno kronično imunsko trombocitopenijo na podlagi sočasnih drugih zdravil

Sočasna druga zdravila	Priporočeni začetni odmerki
Zmerni ali močni dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4/5 ali samo CYP2C9 (npr. flukonazol)	20 mg (1 tableta) trikrat na teden
Zmerni ali močni dvojni induktorji CYP2C9 in CYP3A4/5 ali samo CYP2C9 (npr. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tableti) enkrat na dan

Posebne populacije

Starejše osebe

Pri bolnikih, starih 65 let in več, prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Avatrombopag se ne izloča skozi ledvice, zato pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic avatrombopaga niso proučevali (glejte poglavje 5.2.).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago (razred A po Child-Pughovi lestvici) ali zmerno (razred B po Child-Pughovi lestvici) okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna.

Varnost in učinkovitost avatrombopaga pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, > 24 točk po lestvici MELD) zaradi pomanjkanja podatkov še nista bili dokazani (glejte poglavje 4.4). Za te bolnike ni predvidena prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se zdravljenje z avatrombopagom sme uvesti le, če so pričakovane koristi večje od pričakovanih tveganj (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Sočasne bolezni in stanja

Ker so razpoložljive informacije omejene ali jih ni, varnost in učinkovitost avatrombopaga pri odraslih bolnikih s kronično ITP in virusom humane imunske pomanjkljivosti [HIV], virusom hepatitisa C [HCV] ali preiskovancih z znanim sistemskim eritematoznim lupusom, akutnim hepatitisom, aktivnim kroničnim hepatitisom, cirozo, limfoproliferativno boleznijo, mieloproliferativno boleznijo, levkemijo, mielodisplastičnim sindromom (MDS), sočasno maligno boleznijo in pomembnimi boleznimi srca in ožilja (npr. kongestivno srčno popuščanje stopnje III/IV, atrijska fibrilacija, status po obvodu koronarne arterije ali namestitvi stenta) nista bili dokazani.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost avatrombopaga pri otrocih, starih manj kot 1 leto, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Trenutno razpoložljivi podatki za pediatrične bolnike, stare 1 leto in več ter manj kot 18 let, so opisani v poglavjih 4.8 in 5.1.

Poliformizem CYP2C9 z izgubo funkcije

Izpostavljenost avatrombopagu se lahko poveča pri bolnikih s poliformizmom CYP2C9*2 in CYP2C9*3 z izgubo funkcije. Zdravi preiskovanci (n = 2), ki so bili homozigotni za te mutacije (slabi presnavljalci) so imeli približno 2-krat večjo izpostavljenost v primerjavi s preiskovanci z divjim tipom CYP2C9.

Način uporabe

Zdravilo Doptelet je namenjeno peroralni uporabi, tablete pa je treba jemati s hrano (glejte poglavje 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Trombotični/tromboembolični dogodek

Znano je, da pri bolnikih s kronično boleznijo jeter obstaja večje tveganje za tromboembolične dogodke. O trombozi portalne vene so pogosteje poročali pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, ki so imeli število trombocitov $> 200 \times 10^9/l$ in so prejeli agonista trombopoetinskih receptorjev (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo so se tromboembolični dogodki (arterijski ali venski) pojavili pri 7% (9/128) bolnikov, ki so prejeli avatrombopag (glejte poglavje 4.8).

Zdravila Doptelet pri bolnikih s tromboemboličnimi dogodki v anamnezi niso proučevali. Pri dajanju zdravila Doptelet bolnikom z znanimi dejavniki tveganja za tromboembolijo, ki med drugim vključujejo genetska protrombotična stanja (npr. faktor V Leiden, protrombin 20210A, pomanjkanje antitrombina ali pomanjkanje proteina C oz. S), pridobljene dejavnike tveganja (npr. antifosfolipidni sindrom), večjo starost, bolnike z daljšimi obdobji imobilizacije, malignosti, kontracepcijo ali hormonska nadomestna zdravljenja, operacijo/travmo, debelost in kajenje, upoštevajte možno povečano tveganje za trombozo. Zdravila Doptelet ne smete dajati bolnikom s kronično boleznijo jeter ali kronično imunsko trombocitopenijo z namenom, da bi normalizirali število trombocitov.

Podaljšanje intervala QTc s sočasnimi drugimi zdravili

Pri izpostavljenosti, podobni tisti, ki je bila dosežena pri odmerku 40 mg in 60 mg, zdravilo Doptelet ni podaljšalo intervala QT v klinično pomembnem obsegu. Pri največjem priporočenem režimu terapevtskega odmerjanja na podlagi analize podatkov iz združenih kliničnih preskušanj pri bolnikih s kronično boleznijo jeter ne pričakujemo učinkov povprečnega podaljšanja QTc > 20 ms. Vendar je potrebna previdnost pri sočasni uporabi zdravila Doptelet z zmernimi ali močnimi dvojnimi zaviralci CYP3A4/5 in CYP2C9 ali z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP2C9, saj lahko ta zdravila povečajo izpostavljenost avatrombopagu. Previdnost je potrebna pri bolnikih s polimorfizmom CYP2C9 z izgubo funkcije, saj lahko ta poveča izpostavljenost avatrombopagu.

Ponovni pojav trombocitopenije in krvavitve po prenehanju zdravljenja pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo

Ponovni pojav trombocitopenije je verjeten po prekinitvi zdravljenja z avatrombopagom pri bolnikih z ITP. Po prekinitvi zdravljenja z avatrombopagom se število trombocitov pri večini bolnikov v 2 tednih vrne na izhodiščno raven, kar poveča tveganje za krvavitev in lahko v nekaterih primerih privede do krvavitve. Če zdravljenje z avatrombopagom prekinemo v prisotnosti antikoagulantov ali antiagregacijskih zdravil, obstaja večje tveganje za krvavitev. Bolnike je treba skrbno spremljati glede zmanjšanja števila trombocitov in jih po prekinitvi zdravljenja z avatrombopagom zdravniško obravnavati, da se preprečijo krvavitve. Če se zdravljenje z avatrombopagom prekine, je priporočljivo, da se zdravljenje ITP nadaljuje v skladu z veljavnimi smernicami za zdravljenje. Dodatna zdravniška obravnava lahko vključuje prenehanje uporabe antikoagulantov in/ali antiagregacijskih zdravil, odpravo antikoagulacije ali podporno dajanje trombocitov.

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu

Zvišanje retikulina v kostnem mozgu je verjetno posledica stimulacije receptorjev trombopoetina, kar povzroči večje število megakariocitov v kostnem mozgu, zaradi česar se lahko nato sproščajo citokini. Zvišanje retikulina lahko nakazujejo morfološke spremembe v perifernih krvnih celicah in ga je mogoče odkriti z biopsijo kostnega mozga. Zato je pred zdravljenjem z avatrombopagom in med njim priporočljivo opraviti pregled razmaza periferne krvi na morfološke nepravilnosti celic in preiskavo celotne krvne slike.

Če pri bolnikih opazimo izgubo učinkovitosti in nenormalen razmaz periferne krvi, je treba zdravljenje z avatrombopagom prekiniti, opraviti zdravniški pregled in razmisliti o biopsiji kostnega mozga z ustreznim obarvanjem retikulina. Izvid je treba primerjati s predhodno biopsijo kostnega mozga, če je na voljo. Če se učinkovitost ohrani in pri bolnikih opazimo nenormalen razmaz periferne krvi, mora zdravnik z ustrežno klinično presojo, vključno z upoštevanjem biopsije kostnega mozga, ponovno oceniti koristi in tveganja avatrombopaga in drugih možnosti zdravljenja ITP.

Napredovanje obstoječega mielodisplastičnega sindroma (MDS)

Učinkovitost in varnost zdravila Doptelet za zdravljenje trombocitopenije zaradi MDS nista bili dokazani. Zdravila Doptelet se ne sme uporabljati zunaj kliničnih preskušanj za zdravljenje trombocitopenije zaradi MDS.

Obstaja teoretični pomislek, da lahko agonisti receptorjev trombopoetina spodbujajo napredovanje obstoječih hematoloških malignih bolezni, kot je MDS. Agonisti receptorjev trombopoetina so rastni faktorji, ki povzročijo ekspanzijo progenitorskih celic trombopoetske vrste, diferenciacijo in nastajanje trombocitov. Receptorji trombopoetina so pretežno izraženi na površini celic mieloidne linije.

Diagnozo ITP pri odraslih in starejših bolnikih je treba potrditi z izključitvijo drugih kliničnih stanj, ki se kažejo s trombocitopenijo, zlasti je treba izključiti diagnozo MDS. Razmisliti je treba o aspiraciji kostnega mozga in biopsiji med boleznijo in zdravljenjem, zlasti pri bolnikih, starejših od 60 let, pri tistih s sistemskimi simptomi ali nenormalnimi znaki, kot so povečane periferne blastne celice.

Huda okvara jeter

O uporabi avatrombopaga pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po Child-Pughovi lestvici, > 24 točk po lestvici MELD) je malo podatkov. Pri teh bolnikih se avatrombopag lahko uporablja le, če so pričakovane koristi večje od pričakovanih tveganj (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Zdravljenje bolnikov s hudo okvaro jeter mora biti v skladu s klinično prakso podprto z natančnim spremljanjem glede pojava zgodnjih znakov poslabšanja bolezni ali novega nastopa hepatične encefalopatije, ascitesa in nagnjenosti k trombozi ali h krvavitvi, s spremljanjem vrednosti testov delovanja jeter, vrednosti testov za oceno stanja strjevanja krvi in po potrebi s slikanjem portalnega žilja.

Bolnike z boleznijo jeter razreda C po Child-Pughovi lestvici, ki jemljejo avatrombopag pred invazivnim posegom, je treba na dan posega oceniti glede nepričakovano velikega povečanja števila trombocitov.

Uporaba pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, napotenih na invazivne posege

Cilj zdravljenja z zdravilom Doptelet je povečanje števila trombocitov. Sicer je pri posegih, ki niso bili posebej vključeni v klinična preskušanja, razmerje med tveganji in koristmi najverjetneje podobno, vendar pa učinkovitost in varnost avatrombopaga pri večjih kirurških posegih, npr. laparotomiji, torakotomiji, operaciji na odprtem srcu, kraniotomiji ali izrezu organov, še nista bili dokazani.

Ponovna uvedba zdravljenja pri bolnikih s kronično boleznijo jeter, napotenih na invazivne posege

O uporabi avatrombopaga pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z avatrombopagom, je malo podatkov.

Sočasno dajanje s pripravki interferona

Znano je, da pripravki interferona zmanjšujejo število trombocitov, zato je to treba upoštevati pri sočasnem dajanju avatrombopaga in pripravkov interferona.

Laktoza

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci P-gp

Sočasna uporaba avatrombopaga z zaviralci P-gp je povzročila spremembe izpostavljenosti, ki niso bile klinično pomembne. Prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Zaviralci CYP3A4/5 in CYP2C9

Sočasna uporaba avatrombopaga in zmernih ali močnih dvojnih zaviralcev CYP3A4/5 in CYP2C9 (npr. flukonazol) poveča izpostavljenost avatrombopagu. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba avatrombopaga z zmernimi ali močnimi zaviralci CYP2C9 povečala izpostavljenost avatrombopagu.

Kronična bolezen jeter

Zaradi 5-dnevnega trajanja zdravljenja ni pričakovati, da bi večja izpostavljenost avatrombopagu imela klinično pomemben učinek na število trombocitov, zato prilagoditev odmerka ni potrebna. Kljub temu pa je te bolnike treba na dan posega oceniti glede nepričakovano velikega povečanja števila trombocitov (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Kronična imunska trombocitopenija

Zmanjšajte začetni odmerek avatrombopaga, če se uporablja sočasno z zmernim ali močnim dvojnimi zaviralci CYP2C9 in CYP3A4/5 (glejte preglednico 4 in poglavje 4.2). O zmanjšanju začetnega odmerka je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo zmerne ali močne zaviralce CYP2C9.

Pri bolnikih, pri katerih se med uporabo avatrombopaga uvajajo zmerni ali močni dvojni zaviralci CYP2C9 in CYP3A4/5 ali zmerni ali močni zaviralci CYP2C9, je treba spremljati število trombocitov in po potrebi prilagoditi odmerek avatrombopaga (glejte preglednico 2, preglednico 3 in poglavje 4.2).

Induktorji CYP3A4/5 in CYP2C9

Sočasna uporaba zmernih ali močnih dvojnih induktorjev CYP3A4/5 in CYP2C9 (npr. rifampicin, enzalutamid) zmanjša izpostavljenost avatrombopagu in lahko povzroči zmanjšanje vpliva na število trombocitov. Pričakuje se, da bo sočasna uporaba avatrombopaga z zmernimi ali močnimi induktorji CYP2C9 zmanjšala izpostavljenost avatrombopagu.

Kronična bolezen jeter

Zaradi 5-dnevnega zdravljenja ni pričakovati, da bi zmanjšanje izpostavljenosti avatrombopagu klinično pomembno vplivalo na število trombocitov. Prilagajanje odmerka ni priporočljivo (glejte poglavje 5.2).

Kronična imunska trombocitopenija

Priporočeni začetni odmerek zdravila Doptelet povečajte, če se uporablja sočasno z zmernim ali močnim dvojnimi induktorjem CYP2C9 in CYP3A4/5 (glejte preglednico 4 in poglavje 4.2). O povečanju začetnega odmerka je treba razmisliti pri bolnikih, ki prejemajo zmerne ali močne induktorje CYP2C9.

Pri bolnikih, pri katerih se med uporabo avatrombopaga uvajajo zmerni ali močni dvojni induktorji CYP2C9 in CYP3A4/5 ali zmerni ali močni induktorji CYP2C9, je treba spremljati število trombocitov in po potrebi prilagoditi odmerek avatrombopaga (glejte preglednico 2, preglednico 3 in poglavje 4.2).

Zdravila za zdravljenje ITP

Zdravila, ki so se v kliničnih preskušanjih uporabljala za zdravljenje ITP v kombinaciji z avatrombopagom, so vključevala kortikosteroide, danazol, dapson in intravenski imunoglobulin (i.v. Ig). Pri kombiniranju avatrombopaga z drugimi zdravili za zdravljenje ITP je treba spremljati število trombocitov, da bi se izognili številu trombocitov izven priporočenih vrednosti.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi avatrombopaga pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Ni dovolj študij na živalih o vplivu zdravila na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zdravila Doptelet ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

Podatki o prisotnosti avatrombopaga v materinem mleku, učinkih na dojenega dojenčka ali učinkih na nastajanje mleka niso na voljo. Ni znano, ali se avatrombopag/presnovki izločajo v materino mleko. Avatrombopag je bil prisoten v mleku doječih podgan, glejte poglavje 5.3. Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Doptelet, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Učinek avatrombopaga na plodnost pri človeku še ni raziskan, zato tveganja ni mogoče izključiti. Pri študijah na živalih avatrombopag ni vplival na plodnost samcev in samic ali na zgodnjo embriogenezo pri podganah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Doptelet nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Kronična bolezen jeter

Varnost avatrombopaga je bila ocenjena v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih, imenovanih ADAPT-1 in ADAPT-2, v okviru katerih je 430 bolnikov s kronično boleznijo jeter in trombocitopenijo prejemalo bodisi avatrombopag (n = 274) bodisi placebo (n = 156), po končanem odmerjanju pa je bila pri njih podana 1 ocena varnosti.

Kronična imunska trombocitopenija

Varnost avatrombopaga pri odraslih bolnikih so ocenjevali v treh nadzorovanih preskušanjih in enem nenadzorovanem preskušanju, v katere je bilo vključenih 161 bolnikov s kronično imunsko trombocitopenijo. Združeni podatki o varnosti iz teh štirih preskušanj vključujejo 128 bolnikov, z mediano trajanja izpostavljenosti avatrombopagu 29 tednov.

Varnost avatrombopaga pri pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 1 do < 18 let, s persistentno ali kronično trombocitopenijo so ocenili v randomiziranem, s placebom nadzorovanem preskušanju z 12-tedensko dvojno slepo osnovno fazo, ki ji je sledila neobvezna odprta podaljšana faza, v kateri so bolniki lahko prejeli avatrombopag do 2 leti. Podatki o varnosti iz ključne faze vključujejo 54 bolnikov, z mediano trajanja izpostavljenosti avatrombopagu 12 tednov. Celokupni varnostni profil pri pediatričnih bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, je primerljiv s tistim pri odraslih bolnikih.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki so razvrščeni glede na prednostne izraze, organski sistem in pogostnost. Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Študijska populacija kronične bolezni jeter

Organski sistem (Izrazi po MedDRA*)	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Žilne bolezni		tromboza portalne vene	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečina v kosteh mialgija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost	pireksija	

* Medicinski slovar za regulatorne aktivnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA): različica 19.1.

Študijska populacija kronične primarne imunske trombocitopenije

Organski sistem Izrazi po MedDRA*	Pogostnost	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	občasni	furunkel, septični tromboflebitis, okužba zgornjih dihal
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	občasni	mielofibroza
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	pogosti	trombocitopenija, anemija, splenomegalija
	občasni	levkocitoza
Bolezni imunskega sistema	neznana	preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	pogosti	hiperlipidemija, zmanjšan apetit
	občasni	dehidracija, hipertrigliceridemija, povečan apetit, pomanjkanje železa
Psihiatrične motnje	občasni	nihanje v razpoloženju

Organski sistem Izrazi po MedDRA*	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica, nelagodje v glavi, migrena, parestezija
	občasni	cerebrovaskularni dogodek, kognitivne motnje, disgevizija, hipoestezija, senzorične motnje, prehodni ishemični napad
Očesne bolezni	občasni	nenormalen občutek v očesu, draženje oči, pruritus oči, otekanje oči, povečano solzenje, nelagodje v očesu, fotofobija, okluzija mrežnične arterije, zamegljen vid, okvara vida
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	bolečine v ušesu, hiperakuzija
Srčne bolezni	občasni	miokardni infarkt
Žilne bolezni	pogosti	hipertenzija
	občasni	globoka venska tromboza, tromboza jugularne vene, vazokonstrikcija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	epistaksa, dispneja
	občasni	hemoptiza, nosna kongestija, pljučna embolija
Bolezni prebavil	pogosti	navzea, diareja, bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha, flatulenca
	občasni	nelagodje v trebuhu, abdominalna distenzija, bolečina v spodnjem delu trebuha, anorektalne varice, konstipacija, eruktacija, gastroezofagealna refluksna bolezen, glosodinija, hemoroidi, peroralna parestezija, otekel jezik, bolezni jezika
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	tromboza portalne vene
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaji, akne, petehije, pruritis
	občasni	alopecija, suha koža, ekhimoza, hiperhidroza, motnje pigmentacije, pruritični izpuščaj, kožne krvavitve, draženje kože
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	artralgijska, bolečine v hrbtu, bolečine v okončinah, mialgijska, mišično-skeletna bolečina
	občasni	artropatija, nelagodje v okončinah, mišični krči, mišična oslabelelost, mišično-skeletna bolečina v prsnem košu
Bolezni sečil	občasni	hematurija
Motnje reprodukcije in dojk	občasni	menoragija, boleče bradavice
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost
	pogosti	astenija
	občasni	nelagodje v prsnem košu, lakota, bolečina, periferna oteklina
Preiskave	pogosti	zvišana raven glukoze v krvi, povečanje števila trombocitov**, znižanje ravni glukoze v krvi, povečanje števila trigliceridov v krvi, zvišane ravni laktat dehidrogenaze v krvi, zmanjšanje števila trombocitov, zvišana raven alanin-aminotransferaze, zvišanje ravni gastrina v krvi
	občasni	zvišanje ravni aspartat-aminotransferaze, zvišanje krvnega tlaka, nepravilen srčni utrip, zvišanje jetrnih encimov

* Medicinski slovar za regulativne aktivnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA): različica 19.1.

** V kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih so o trombocitozi poročali pri enem bolniku med osnovno fazo študije in pri enem bolniku med odprto podaljšano fazo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Trombembolični dogodki

V okviru kliničnih preskušanj ADAPT-1 in ADAPT-2 pri bolnikih s trombocitopenijo in kronično boleznijo jeter so 14 dni po končanem zdravljenju z zdravilom Doptelet pri bolniku poročali o enem dogodku tromboze portalne vene, nastalem zaradi zdravljenja (n = 1/274 bolnikov, ki so prejeli avatrombopag). Neželeni učinek je bil ocenjen kot neresen.

V štirih združenih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo so trombembolične dogodke opazili pri 7% (9/128) bolnikov. Edini trombembolični dogodek, ki se je pojavil pri več kot 1 bolniku, je bil cerebrovaskularni dogodek, ki se je pojavil pri 1,6 % (2/128). Pri pediatričnih bolnikih s persistentno ali kronično imunsko trombocitopenijo so se trombembolični dogodki pojavili pri 1,4 % (1/73) bolnikov, ki so prejeli avatrombopag.

Trombocitopenija po prekinutvi zdravljenja pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo

V štirih združenih kliničnih preskušanjih pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo so po prekinutvi zdravljenja opazili prehodna zmanjšanja števila trombocitov na ravni, nižje od izhodiščnih, pri 8,6% (11/128) bolnikov, zdravljenih z avatrombopagom.

Preobčutljivostne reakcije

Preobčutljivostne reakcije, vključno s pruritusom, izpuščajem, oteklino obrazom in oteklino jezika.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku **zdravila na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Posebnega protisredstva za prevelik odmerek avatrombopaga ni. Če pride do prevelikega odmerjanja ali ob sumu nanj, je treba odmerjanje zdravila Doptelet prekiniti in skrbno spremljati število trombocitov, saj avatrombopag povečuje število trombocitov v odvisnosti od odmerka.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: antihemoragiki, drugi sistemski hemostatiki, oznaka ATC: B02BX08

Mehanizem delovanja

Avatrombopag je peroralno delujoč, malomolekulski agonist trombopoetinskih (TPO) receptorjev, ki spodbuja proliferacijo in diferenciacijo megakariocitov iz predniških celic kostnega mozga, kar povzroči povečano tvorbo trombocitov. Avatrombopag ni kompetitiven s TPO pri vezavi na receptor TPO, skupaj s TPO pa ima aditivni učinek na tvorbo trombocitov.

Učinkovitost in varnost avatrombopaga pri zdravljenju odraslih bolnikov s kronično boleznijo jeter in številom trombocitov $< 50 \times 10^9/l$, pri katerih je bil načrtovan kirurški poseg, sta bili proučevani v dveh enako zasnovanih, multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih 3. faze (ADAPT-1 in ADAPT-2). V posameznem preskušanju so bili bolniki na podlagi njihovega števila trombocitov ob izhodišču razvrščeni bodisi v kohorto bolnikov z majhnim številom trombocitov ob izhodišču ($< 40 \times 10^9/l$) ali pa v kohorto bolnikov z velikim številom trombocitov ob izhodišču (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/l$). Bolniki so bili nato v razmerju 2 : 1 naključno razporejeni v skupini, v katerih so prejeli avatrombopag oz. placebo.

Bolniki v kohorti z majhnim številom trombocitov ob izhodišču so 5 dni enkrat na dan prejeli 60 mg avatrombopaga ali enakovreden odmerek placeba, bolniki v kohorti z velikim številom trombocitov ob izhodišču pa so 5 dni enkrat na dan prejeli 40 mg avatrombopaga ali enakovreden odmerek placeba. Pri primernih bolnikih je bil načrtovan ustrezen kirurški poseg (posegi z majhnim tveganjem za krvavitev, kot sta endoskopija in kolonoskopija (60,8%); posegi z zmernim tveganjem za krvavitev, kot sta biopsija jeter in kemoembolizacija pri hepatocelularnem karcinomu (HCC) (17,2%); posegi z velikim tveganjem za krvavitev, kot so zobozdravstveni posegi in radiofrekvenčna ablacija (22,1%)) načrtovan za 5 do 8 dni po zadnjem odmerku, prejetem v okviru zdravljenja. Populacije bolnikov so bile pri kohorti z majhnim številom trombocitov ob izhodišču in kohorti z velikim številom trombocitov ob izhodišču enake, sestavljalo pa jih je 66% moških in 35% žensk; mediana starosti je bila 58 let ter 61% bele, 34% azijske in 3% črne rase. Skupno je bilo 24,8% bolnikov starih ≥ 65 let, 4,6% ≥ 75 let in samo 1 (0,2%) bolnik ≥ 85 let. Pri bolnikih so točke po MELD znašale od < 10 (37,5%), od 10 do 14 (46,3%) in od > 14 do < 24 (16,2%), vključeni pa so bili bolniki razreda A (56,4%), razreda B (38,1%) in razreda C (5,6%) po CTP.

V ADAPT-1 je bilo skupno naključno razporejenih 231 bolnikov; 149 bolnikov v skupino za prejemanje avatrombopaga in 82 bolnikov v skupino za prejemanje placeba. V kohorti bolnikov z majhnim številom trombocitov ob izhodišču je povprečno število trombocitov ob izhodišču pri bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, znašalo $31,1 \times 10^9/l$, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa $30,7 \times 10^9/l$. V kohorti bolnikov z velikim številom trombocitov ob izhodišču je povprečno število trombocitov ob izhodišču pri bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, znašalo $44,3 \times 10^9/l$, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa $44,9 \times 10^9/l$.

V ADAPT-2 so bili skupno naključno razporejeni 204 bolniki; 128 bolnikov v skupino za prejemanje avatrombopaga in 76 bolnikov v skupino za prejemanje placeba. V kohorti bolnikov z majhnim številom trombocitov ob izhodišču je povprečno število trombocitov ob izhodišču pri bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, znašalo $32,7 \times 10^9/l$, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa $32,5 \times 10^9/l$. V kohorti bolnikov z velikim številom trombocitov ob izhodišču je povprečno število trombocitov ob izhodišču pri bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, znašalo $44,3 \times 10^9/l$, pri bolnikih, zdravljenih s placebom, pa $44,5 \times 10^9/l$.

Odzivni bolniki so bili opredeljeni kot bolniki, pri katerih po randomizaciji in do 7 dni po načrtovanem posegu ni bila potrebna transfuzija trombocitov oz. nikakršen rešilni poseg zaradi krvavitve. Rezultati so prikazani v preglednici 5.

Preglednica 5: Rezultati o učinkovitosti glede na kohorto bolnikov z majhnim/velikim številom trombocitov ob izhodišču in skupino zdravljenja – ADAPT-1 in ADAPT-2

Kohorta bolnikov z majhnim številom trombocitov ob izhodišču ($< 40 \times 10^9/l$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Delež preiskovancev, pri katerih ni bila potrebna transfuzija trombocitov oz. nikakršen rešilni poseg zaradi krvavitve				
Odzivni bolniki 95-% IZ ^a	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
P-vrednost ^b	< 0,0001		0,0006	
Delež preiskovancev, ki so na dan posega imeli število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$				
Odzivni bolniki 95-% IZ ^a	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
P-vrednost ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Sprememba števila trombocitov od izhodišča do dneva posega				
Povprečna vrednost (SD) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Povprečna vrednost $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
P-vrednost ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Veliko število trombocitov ob izhodišču (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/l$)				
Kategorija	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Delež preiskovancev, pri katerih ni bila potrebna transfuzija trombocitov oz. nikakršen rešilni poseg zaradi krvavitve				
Odzivni bolniki 95-% IZ ^a	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
P-vrednost ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Delež preiskovancev, ki so na dan posega imeli število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$				
Odzivni bolniki 95-% IZ ^a	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
P-vrednost ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Sprememba števila trombocitov od izhodišča do dneva posega				
Povprečna vrednost (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Povprečna vrednost $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P-vrednost ^c	< 0,0001		< 0,0001	

a

Dvostranski 95-odstotni interval zaupanja na osnovi normalne aproksimacije.

b

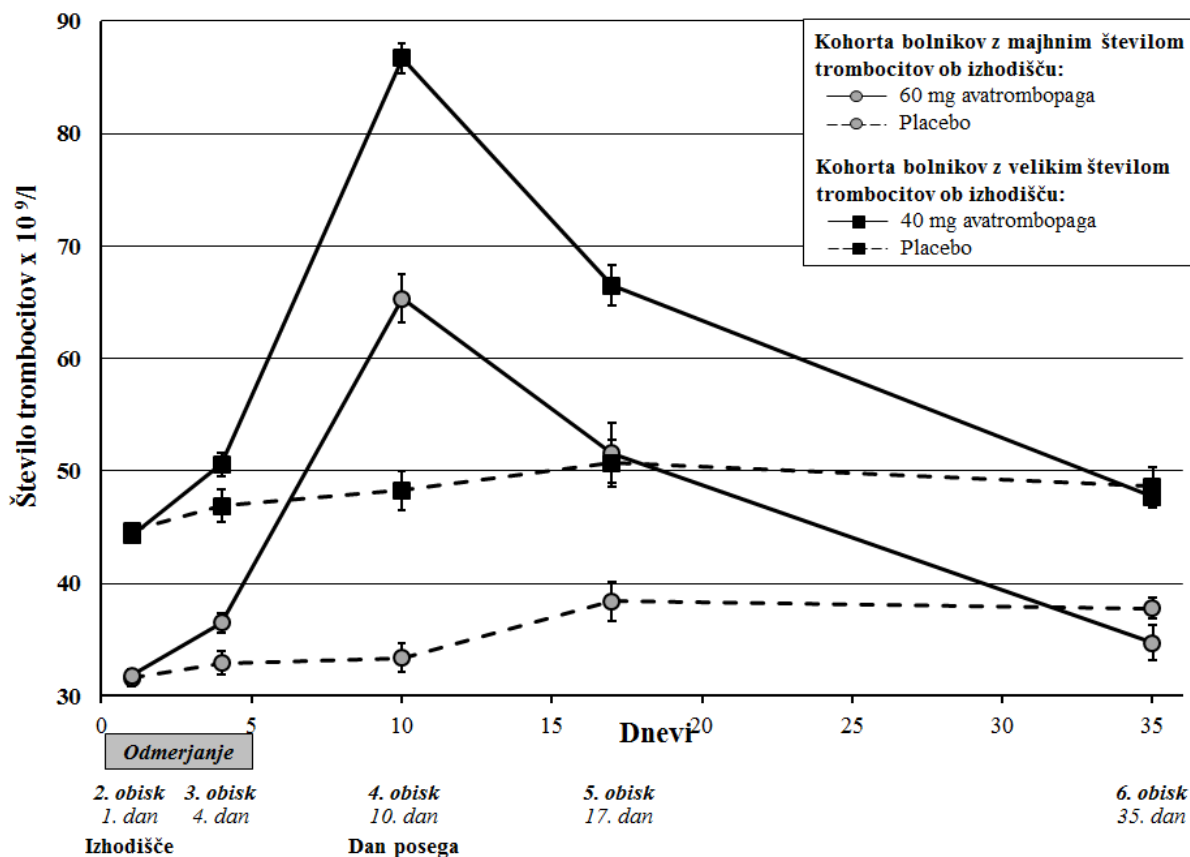
Cochran-Mantel-Haenszlov test.

c

Wilcoxonov test vsot rangov.

Pri obeh skupinah bolnikov, zdravljenih z avatrombopagom, se je izmerjeno število trombocitov postopno povečevalo z začetkom na 4. dan po odmerjanju in bilo največje od 10.–13. dneva, nato pa se je do 35. dneva (slika 1) zmanjšalo skoraj na izhodiščne vrednosti; na 17. dan (5. obisk) je povprečno število trombocitov ostalo večje ali enako $50 \times 10^9/l$.

Slika 1: Povprečno število trombocitov (+/- standardna napaka) po dnevih od začetka odmerjanja glede na kohorto bolnikov z majhnim/velikim številom trombocitov ob izhodišču in skupino zdravljenja – zbrani podatki iz ADAPT-1 in ADAPT-2



Učinkovitost avatrombopaga je bila podobna v vseh podskupinah za komulativno populacijo v preskušanjih 3. faze (ADAPT-1 in ADAPT-2). Delež preiskovancev, pri katerih ni bila potrebna transfuzija trombocitov oz. nikakršen rešilni poseg zaradi krvavitve, je bil na splošno podoben v vseh podskupinah.

Preskušanja kronične imunske trombocitopenije

Učinkovitost zdravila Doptelet pri odraslih bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo so ocenjevali v multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovanem preskušanju 3. faze (študija 302). Bolniki so že prej dobili eno ali več predhodnih terapij za kronično imunsko trombocitopenijo in so imeli povprečno število trombocitov ob presejanju in v izhodišču $< 30 \times 10^9/l$. Bolniki so bili centralno stratificirani glede na stanje splenektomije, število trombocitov v izhodišču (≤ 15 ali $> 15 \times 10^9/l$) in sočasno uporabo zdravil proti kronični imunski trombocitopeniji, nato pa so jih randomizirali (2 : 1) za 6-mesečno prejemanje avatrombopaga ali placeba. Bolniki so prejeli začetni odmerek 20 mg enkrat na dan, nato pa je bil odmerek titriran glede na odziv trombocitov.

Poleg tega so lahko bolniki postopoma zmanjševali odmerek sočasnih zdravil za ITP in prejeli reševalna zdravljenja, kot to določa lokalni standard oskrbe. Več kot polovica vseh bolnikov v vsaki skupini zdravljenja je imela ≥ 3 predhodne terapije za ITP, 29% bolnikov na placebu in 34% bolnikov na avatrombopagu pa je imelo predhodno splenektomijo.

Randomiziranih je bilo devetinštirideset bolnikov, 32 za avatrombopag in 17 za placebo, s podobnim povprečnim [SD] izhodiščnim številom trombocitov v obeh skupinah zdravljenja ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ oz. $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Mediana starost je bila 44 let, 63% je bilo žensk in 94% je bilo belcev, 4% Azijcev in 2% črncev. Skupaj 8,2% bolnikov je bilo starih ≥ 65 let in noben bolnik ni bil star ≥ 75 let. Mediana trajanja izpostavljenosti je bila 26 tednov za bolnike, zdravljene z avatrombopagom in 6 tednov za bolnike, zdravljene s placebom. Primarni izid učinkovitosti v tem preskušanju je bilo kumulativno število tednov, v katerih je bilo število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ v 6-mesečnem obdobju zdravljenja brez reševalne terapije. Pri bolnikih, zdravljenih z avatrombopagom, je število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ brez reševalne terapije trajalo dlje kot pri tistih, ki so prejeli placebo (mediana 12,4 [0; 25] v primerjavi z 0 [0; 2] tedna, $p < 0,0001$) (glejte preglednico 6).

Preglednica 6: Kumulativno število tednov odziva trombocitov – preskušanje 302

Primarni izid učinkovitosti	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulativno število tednov z odzivom trombocitov*		
Povprečje (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Najm., najv.	0; 25	0; 2
Vrednost p Wilcoxonovega testa vsot rangov	< 0,0001	

* Kumulativno število tednov odziva trombocitov je bilo opredeljeno kot skupno število tednov, v katerih je bilo število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ v 6-mesečnem obdobju zdravljenja brez reševalne terapije.

Poleg tega je bil delež bolnikov, ki so imeli število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ na 8. dan, večji v skupini, zdravljeni z avatrombopagom, v primerjavi s placebom (21/32; 66% v primerjavi z 0/17; 0,0%; 95%-IZ (47; 86); $p < 0,0001$). Čeprav je sočasno zdravljenje za ITP ob izhodišču prejelo malo preiskovancev, je bil delež bolnikov z manjšo uporabo sočasnih zdravil za ITP glede na izhodišče večji v skupini, zdravljeni z avatrombopagom, v primerjavi s placebom (5/15; 33% v primerjavi z 0/7; 0,0%; 95%-IZ (12; 62); $p = 0,1348$).

Študija persistentne ali kronične imunske trombocitopenije pri pediatričnih bolnikih

Učinkovitost zdravila Doptelet so ocenili pri pediatričnih bolnikih, starih od ≥ 1 do < 18 let, s persistentno ali kronično imunske trombocitopenijo v randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju. 12-tedenski randomizirani fazi zdravljenja (ključni fazi) je sledila neobvezna podaljšana faza, v kateri so vsi bolniki prejeli avatrombopag.

Bolniki so morali imeti diagnozo primarne ITP ≥ 6 mesecev in nezadosten odziv na vsaj eno predhodno zdravljenje. Študija je vključevala 75 bolnikov, randomiziranih na prejemanje avatrombopaga ali placeba v razmerju 3 : 1, v 3 starostnih kohortah: od ≥ 12 do < 18 let ($n = 29$); od ≥ 6 do < 12 let ($n = 28$) in od ≥ 1 do < 6 let ($n = 18$).

Primarni opazovani dogodek je bil trajni odziv trombocitov, opredeljen kot delež bolnikov, ki so v zadnjih 8 tednih 12-tedenskega obdobja zdravljenja v ključni fazi pri vsaj 6 od 8 tedenskih meritev dosegli število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ brez uporabe rešilnega zdravila.

Alternativni primarni opazovani dogodek (analiziran kot sekundarni opazovani dogodek) je bil odziv trombocitov, opredeljen kot delež preiskovancev, ki so pri vsaj 2 zaporednih ocenah v ključni fazi dosegli število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l$ brez uporabe rešilnega zdravila.

Preglednica 7: Trajni odziv trombocitov in odziv trombocitov – preskušanje 3. faze pri pediatričnih bolnikih s persistentno ali kronično ITP

Opazovani dogodek	Avatrombopag (n = 54)	Placebo (n = 21)
Trajni odziv trombocitov, n% (primarni)		
Da	15 (27,8)	0
Ne	39 (72,2)	21 (100,0)
Razlika v deležu (avatrombopag – placebo) (95-% IZ)	27,8 (15,8; 39,7)	
P-vrednost po Cochran-Mantel-Haenszlovem testu (avatrombopag v primerjavi s placebom)	p = 0,0077 ^a	
Odziv trombocitov, n% (alternativni primarni)		
Da	44 (81,5)	0
Ne	10 (18,5)	21 (100,0)
Razlika v deležu (avatrombopag – placebo) (95-% IZ)	81,5 (71,1; 91,8)	
P-vrednost po Cochran-Mantel-Haenszlovem testu (avatrombopag v primerjavi s placebom)	p < 0,0001 ^a	

^a Označuje p-vrednost po Fisherjevem natančnem testu, ki je bil uporabljen namesto Cochran-Mantel-Haenszlovega testa zaradi majhnega števila odzivnih bolnikov v stratumih.

Opomba: Cochran-Mantel-Haenszlov test je prilagojen starostni kohorti in izhodiščnemu številu trombocitov.

Delež preiskovancev, pri katerih je bila potrebna uporaba reševalnega zdravila, je bil bistveno nižji (p = 0,0008) v skupini, ki je prejela avatrombopag (7,4 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (42,9 %).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Doptelet za vse podskupine pediatrične populacije pri zdravljenju trombocitopenije, ki je posledica bolezni jeter (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju avatrombopaga je bil za profile plazemska koncentracija-čas značilen kratek odzivni čas (0,5 – 0,75 ure) z največjo izpostavljenostjo 6 – 8 ur po odmerku. V farmakokinetični študiji z več odmerki, v katero so bili vključeni zdravi prostovoljci, je bilo stanje dinamičnega ravnovesja doseženo do 5. dne odmerjanja. Pri zdravih preiskovancih so bile za oceno učinkov hrane z veliko vsebnostjo maščob in hrane z majhno vsebnostjo maščob na biološko razpoložljivost in farmakokinetično variabilnost avatrombopaga opravljena odprta, randomizirana, navzkrižna klinična preskušanja na podlagi ponovitvenega načrta. Dajanje skupaj z eno ali drugo vrsto hrane ni imelo nobenih klinično pomembnih učinkov na hitrost (C_{max}) ali obseg (AUC) izpostavljenosti avatrombopagu. Vendar pa so pri dajanju skupaj s hrano (glejte poglavji 4.2 in 4.5) ugotovili pomembno zmanjšanje (za približno 50%) interindividualne in intraindividualne variabilnosti za AUC in C_{max} avatrombopaga.

Medsebojno delovanje s hrano

Sočasno dajanje avatrombopaga z obrokom z veliko vsebnostjo maščob oz. obrokom z majhno vsebnostjo maščob ni pokazalo klinično pomembnih sprememb hitrosti ali obsega absorpcije avatrombopaga. Vendar pa se je pri dajanju avatrombopaga tako skupaj z obrokom z veliko vsebnostjo maščob kot tudi obrokom z malo vsebnostjo maščob interindividualna in intraindividualna farmakokinetična variabilnost avatrombopaga zmanjšala za približno 50%. Zato je priporočljivo dajanje avatrombopaga skupaj s hrano (glejte poglavje 4.2).

Porazdelitev

Študije *in vitro* kažejo, da se avatrombopag močno veže na humane plazemske beljakovine (> 96%). Glede na populacijsko farmakokinetično analizo pri bolnikih s trombocitopenijo in kronično boleznijo jeter znaša navidezni volumen porazdelitve avatrombopaga približno 180 l, navidezni volumen porazdelitve pri bolnikih s kronično imunsko trombocitopenijo pa je približno 235 l, kar kaže na obsežno porazdelitev avatrombopaga.

Biotransformacija

Oksidativna presnova avatrombopaga je v glavnem povezana s CYP2C9 in CYP3A4. Avatrombopag je substrat za prenos s p-glikoproteinom (P-gp), čeprav pri sočasnem dajanju avatrombopaga in močnega zaviralca P-gp ni pričakovati klinično pomembnih razlik v povečanju števila trombocitov. Glede na študije *in vitro* ni pričakovati, da bi katera druga transportna beljakovina (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 oz. OAT3) imela pomembno vlogo pri porazdelitvi avatrombopaga.

Preglednica 8: Medsebojno delovanje zdravil: spremembe farmakokinetičnih lastnosti avatrombopaga ob prisotnosti sočasno uporabljenega zdravila

Sočasno uporabljeno zdravilo*	Razmerje geometrijskih sredin [90-% IZ] za farmakokinetiko avatrombopaga z/brez sočasno uporabljenega zdravila* (brez učinka = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Močan zaviralec CYP3A		
Itrakonazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Zmerni zaviralec CYP3A in CYP2C9		
Flukonazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Zmerni zaviralec CYP2C9 in močan zaviralec CYP3A		
Rifampin	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
Zaviralec P-gp		
Ciklosporin	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
Zaviralec P-gp in zmerni zaviralec CYP3A		
Verapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* v stanju dinamičnega ravnovesja za ciklosporin, ki je bil uporabljen v obliki enkratnega odmerka

Učinek avatrombopaga

Avatrombopag *in vitro* ne zavira CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ali CYP3A, ne inducira CYP1A, CYP2B6, CYP2C in CYP3A ter blago inducira CYP2C8 in CYP2C9.

Avatrombopag *in vitro* zavira prenašalca organskih anionov (OAT) 1 in 3 ter protein za odpornost proti raku dojke (BCRP), ne pa tudi polipeptidov prenašalca organskih anionov (OATP) 1B1 in 1B3 ter prenašalca organskih kationov (OCT) 2.

Učinek transportnih beljakovin

Avatrombopag je substrat za prenos s p-glikoproteinom (P-gp) (glejte preglednico 8). Avatrombopag ni substrat za OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 in OAT3.

Izločanje

Poglavitna pot izločanja avatrombopaga je preko blata. Po enkratnem odmerku 20 mg ^{14}C -avatrombopaga se je pri zdravih odraslih prostovoljcih 88% prejetega odmerka izločilo z blatom, 6% pa z urinom. Od 88% z zdravilom povezanih snovi v blatu so 77% identificirali kot matično učinkovino (34%) in 4-hidroksi presnovek (44%). V plazmi ni bilo prisotnih presnovkov avatrombopaga.

Srednja vrednost razpolovnega časa (%CV) izločanja avatrombopaga iz plazme je približno 19 ur (19%). Ocenjeno je bilo, da znaša srednja vrednost (%CV) očistka avatrombopaga 6,9 l/uro (29%).

Linearnost

Farmakokinetika avatrombopaga je bila po enkratnem odmerku od 10 mg (0,5-kratnik najnižjega odobrenega odmerka) do 80 mg (1,3-kratnik najvišjega odobrenega odmerka) sorazmerna odmerku.

Posebne populacije

Starejše osebe

Populacijska farmakokinetična analiza plazemskih koncentracij avatrombopaga iz kliničnih preskušanj pri zdravih preiskovancih in bolnikih s trombocitopenijo zaradi kronične bolezni jeter ali zdravih preiskovancih in bolnikih z ITP, ki so vključevale 11% (84/787) oz. 4% (24/577) študijske populacije preiskovancev, starih ≥ 65 let, je pokazala, da starost ne vpliva na izpostavljenost avatrombopagu (glejte poglavje 4.2).

Rasne ali etnične skupine

Populacijska farmakokinetična analiza plazemskih koncentracij avatrombopaga iz kliničnih preskušanj pri zdravih preiskovancih, bolnikih s trombocitopenijo zaradi kronične bolezni jeter in bolnikih z ITP je pokazala podobno izpostavljenost avatrombopagu v vseh proučevanih rasnih skupinah.

Okvara ledvic

Študije pri ljudeh so pokazale, da glavna pot izločanja nespremenjenega avatrombopaga ali njegovega presnovka ni skozi ledvice. Glede na znane presnovne lastnosti avatrombopaga in dejstvo, da se le 6% odmerka izloča v urin, se šteje, da je verjetnost učinkov okvare ledvic na farmakokinetiko avatrombopaga zelo majhna (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Populacijska farmakokinetična analiza avatrombopaga pri zdravih preiskovancih in preiskovancih s trombocitopenijo zaradi kronične bolezni jeter je pokazala podobno izpostavljenost pri zdravih preiskovancih in preiskovancih z blago do zmerno okvaro ledvic ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$, Cockcroft-Gault).

Farmakokinetike in farmakodinamike avatrombopaga pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$, Cockcroft-Gault), vključno z bolniki, ki potrebujejo hemodializo, niso preučevali.

Okvara jeter

S populacijsko farmakokinetično analizo so ocenili plazemsko izpostavljenost avatrombopagu pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter na podlagi točk po prognostičnem modelu napredovale jetrne bolezni (MELD – Model for End-Stage Liver Disease) in točk po Child-Turcotte-Pughovi lestvici. Med bolniki, ocenjenimi s točkami (razpon = 5 do 12) po Child-Turcotte-Pughovi lestvici, oz. bolniki, ocenjenimi s točkami (razpon = 4 do 23) po MELD, in zdravimi preiskovanci niso ugotovili klinično pomembne razlike pri izpostavljenosti avatrombopagu. V ključnih preskušanjih 3. faze je bila plazemska izpostavljenost avatrombopagu primerljiva pri bolnikih s kronično boleznijo jeter zaradi virusnega hepatitisa ($n = 242$), nealkoholnega steatohepatitisa ($n = 45$) in alkoholne bolezni jeter ($n = 49$), prav tako pa je bila primerljiva s tisto pri zdravih preiskovancih ($n = 391$). Ker je na voljo le malo podatkov, se lahko avatrombopag pri bolnikih razreda C po Child-Pughovi lestvici uporablja samo, če so pričakovane koristi večje od pričakovanih tveganj.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Avatrombopag zaradi edinstvene specifičnosti za receptorje TPO ne spodbuja tvorbe trombocitov pri miših, podganah, opicah ali psih. Zato podatki iz študij na teh živalih ne predstavljajo dobre podlage za možne neželene učinke, povezanih s povečanjem števila trombocitov zaradi avatrombopaga pri ljudeh.

V predkliničnih preskušanjih so učinke opazili samo pri izpostavljenosti, ki je močno presegala največjo izpostavljenost pri človeku, kar kaže na majhen pomen za klinično uporabo. V ključnih študijah s ponavljajočimi se odmerki je do glavnega toksičnega učinka avatrombopaga prišlo v želodcu pri velikih odmerkih z ustrezno varnostno mejo v primerjavi z izpostavljenosti pri največjem priporočenem odmerku za človeka; tudi v študijah kronične toksičnosti so bili ti učinki reverzibilni.

Karcinogeneza

V dvoletnih študijah kancerogenosti so se v želodcu miši in podgan pri velikih odmerkih pojavili nevroendokrini (iz enterokromafinim celicam podobnih celic, celic ECL) tumorji želodca (karcinoidi). Karcinoidi želodca so bili verjetno posledica daljše hipergastrinemije, ugotovljene pri študijah toksičnosti. Na splošno velja, da so karcinoidi želodca, povezani s hipergastrinemijo pri glodalcih, za ljudi manj nevarni in manjšega pomena.

Avatrombopag se ni izkazal za mutagenega pri preizkusu reverznih mutacij pri bakterijah (AMES) *in vitro* oz. za klastogenega pri preizkusu kromosomskih aberacij v človeških limfocitih *in vitro* ali preizkusu mikrojeder v podganjem kostnem mozgu *in vivo*.

Toksikologija in/ali farmakologija pri živalih

V okviru štiri- ali večtedenskih preskušanjih toksičnosti s ponavljajočimi se odmerki so pri miših, podganah in opicah vrste *Cynomolgus* ugotovili želodčne lezije, povezane z zdravljenjem. Pri teh živalskih vrstah je bil avatrombopag povezan s histopatološkimi spremembami fundusne sluznice žleznega dela želodca, za katere je bila značilna degeneracija žleznega epitelija z zmanjšanjem števila zrelih parietalnih celic. Ta učinek ni bil povezan z vnetnim odzivom ali kakršnim koli znakom erozije oz. nastanka razjed. Stopnja resnosti želodčnih lezij je bila odvisna od odmerka in trajanja zdravljenja z avatrombopagom, med obdobjem okrevanja pa se je pokazala jasna tendenca k reverzibilnosti. Izpostavljenost (AUC) pri odmerkih, pri katerih se pri nobeni vrsti niso pojavile želodčne lezije, je bila od 3- do 33-krat večja kot pri izpostavljenosti pri ljudeh ob največjem priporočenem odmerku za človeka (MRHD).

Reprodukтивna in razvojna toksičnost

Avatrombopag ni vplival na plodnost ali zgodnji embrionalni razvoj pri samcih podgan ob izpostavljenosti 22-kratnika oz. pri samicah podgan ob izpostavljenosti 114-kratnika vrednosti AUC pri bolnikih ob priporočenem odmerku 60 mg enkrat na dan.

Izločanje v mleko

Po peroralnem dajanju radioaktivno označenega avatrombopaga so v mleku doječih podgan ugotovili prisotnost avatrombopaga. Farmakokinetični parametri avatrombopaga v mleku so bili podobni tistim v plazmi, pri čemer je razmerje (mleko glede na plazmo) izpostavljenosti radioaktivnosti, povezani z avatrombopagom, znašalo 0,94.

Študije pri mladih živalih

V 10-tedenski toksikološki študiji pri mladih podganah so avatrombopag dajali v odmerkih od 20 do 300 mg/kg/dan. Pri odmerkih do 300 mg/kg/dan ni bilo smrtnosti ali kliničnih znakov, povezanih s testnimi zdravili. Pri 100 in 300 mg/kg/dan so se v želodcu pojavile od odmerka odvisne degeneracija, regenerativna hiperplazija in atrofija žleznega epitelijskega tkiva; izpostavljenost 100 mg/kg/dan pri samcih podgan je bila 14-kratnik vrednosti AUC izpostavljenosti bolnikov pri največjem priporočenem odmerku 60 mg enkrat na dan. Avatrombopag pri samcih mladih podgan pri izpostavljenostih, ki so bile 7-kratnik vrednosti AUC, opažene pri bolnikih z največjim priporočenim odmerkom 60 mg enkrat na dan, ni povzročil sprememb na želodcu. V ledvicah samic so pri 300 mg/kg/dan opazili tudi večjo incidenco žariščne mineralizacije v ozadju (izpostavljenost samic podgan je bila 50-kratnik izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC pri dnevnem odmerku 60 mg).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

Laktoza monohidrat
Mikrokristalna celuloza (E460(i))
Krospovidon tipa B (E1202)
Brezvoden koloidni silicijev dioksid (E551)
Magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga

Polivinilalkohol (E1203)
Smukec (E553b)
Makrogol 3350 (E1521)
Titanijev dioksid (E171)
Rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (aluminijev film, prevlečen s poliamidom in polivinilkloridom, s pretisno aluminijevo ali polietilensko tereftalatno folijo), ki vsebuje 10 ali 15 filmsko obloženih tablet. Posamezna škatla vsebuje en pretisni omot z 10 ali 15 filmsko obloženimi tabletami ali dva pretisna omota s 15 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20. junija 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 09. februarja 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVJE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILA ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Doptelet 20 mg filmsko obložene tablete
avatrombopag

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje avatrombopag maleat v količini, ki ustreza 20 mg avatrombopaga.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje laktozo. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

filmsko obložena tableta

10 filmsko obloženih tablet
15 filmsko obloženih tablet
30 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Peroralna uporaba.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Doptelet 20 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Doptelet 20 mg tablete
avatrombopag

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Doptelet 20 mg filmsko obložene tablete avatrombopag

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Doptelet in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Doptelet
3. Kako jemati zdravilo Doptelet
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Doptelet
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Doptelet in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Doptelet vsebuje učinkovino, imenovano avatrombopag. Spada v skupino zdravil, imenovanih agonisti trombopoetinskih receptorjev.

Zdravilo Doptelet se uporablja pri odraslih s kronično boleznijo jeter za odpravljanje nizkega števila trombocitov (trombocitopenije) pred načrtovanim medicinskim posegom, pri katerem obstaja tveganje za krvavitev.

Zdravilo Doptelet se uporablja za zdravljenje odraslih z nizkim številom trombocitov zaradi primarne kronične imunske trombocitopenije (ITP), kadar predhodno zdravljenje ITP (kot so kortikosteroidi ali imunoglobulini) ni delovalo dovolj dobro.

Zdravilo Doptelet deluje tako, da pomaga povečati število trombocitov v krvi. Trombociti so krvne celice, ki pomagajo pri strjevanju krvi in tako zmanjšajo ali preprečijo krvavitev.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Doptelet

Ne jemljite zdravila Doptelet

- če ste alergični na avatrombopag ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6). Če ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Doptelet posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Doptelet se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če pri vas obstaja tveganje za nastanek krvnih strdkov v venah ali arterijah ali je kateri od vaših družinskih članov v preteklosti imel krvne strdke;
- če imate drugo znano krvno bolezen, kot je mielodisplastični sindrom (MDS); jemanje zdravila Doptelet lahko poslabša MDS.

S starostjo se pri vas lahko **poveča tveganje za nastanek krvnih strdkov**:

- če ste dalj časa bili primorani ležati v postelji;
- če imate raka;
- če jemljete kontracepcijske tablete ali prejemate nadomestno hormonsko terapijo;
- če ste pred kratkim bili operirani ali poškodovani;
- če imate občutno preveliko telesno maso;
- če kadite;
- če imate napredovalo kronično bolezen jeter.

Če za vas velja kar koli od zgoraj navedenega ali pa ste negotovi, se pred jemanjem zdravila Doptelet posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Krvni testi za število trombocitov

Če prenehate jemati zdravilo Doptelet, se bo število trombocitov verjetno zmanjšalo na raven pred zdravljenjem ali celo bolj, s tveganjem za krvavitev. To se lahko zgodi v nekaj dneh. Spremljali bomo število trombocitov in zdravnik se bo z vami pogovoril o ustreznih previdnostnih ukrepih.

Testi za preverjanje kostnega mozga

Pri ljudeh s težavami s kostnim mozgom lahko zdravila, kot je Doptelet, težave še poslabšajo. Znaki sprememb kostnega mozga se lahko pokažejo kot nenormalni izvidi krvnih preiskav. Vaš zdravnik lahko med zdravljenjem z zdravilom Doptelet opravi tudi test za neposredni pregled vašega kostnega mozga.

Otroci in mladostniki

Zdravila Doptelet ne dajajte osebam, mlajšim od 18 let. Varnost in učinkovitost tega zdravila v tej starostni skupini nista znani.

Druga zdravila in zdravilo Doptelet

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Če jemljete druga zdravila za ITP, boste med jemanjem zdravila Doptelet morda morali vzeti manjši odmerki ali pa jih prenehati jemati.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Uporaba zdravila Doptelet ni priporočljiva med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo kontracepcijske zaščite.

Če dojite, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete zdravilo Doptelet. To zdravilo lahko prehaja v materino mleko. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi o tem, ali so koristi dojenja večje od kakršnih koli možnih tveganj za vašega otroka med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovati, da bi zdravilo Doptelet vplivalo na vašo sposobnost vožnje, kolesarjenja ali uporabe orodij oz. strojev.

Zdravilo Doptelet vsebuje laktozo

Zdravilo Doptelet vsebuje laktozo (vrsta sladkorja). Če vam je zdravnik povedal, da imate intoleranco za nekatere sladkorje, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

3. Kako jemati zdravilo Doptelet

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če imate kronično bolezen jeter in nizko število trombocitov, morate biti na kirurški poseg naročeni od 5 do 8 dni po zadnjem prejetem odmerku zdravila Doptelet.

Če imate kronično ITP, vam bo zdravnik povedal, koliko zdravila Doptelet morate jemati in kako pogosto.

Koliko zdravila jemati

Če imate kronično bolezen jeter in ste naročeni na invazivni poseg:

- Zdravilo Doptelet je na voljo v obliki 20 mg tablet. Običajen priporočeni odmerek je bodisi 40 mg (2 tableti) ali 60 mg (3 tablete) na dan 5 dni zapored.
- Vaš odmerek je odvisen od vašega števila trombocitov.
- Vaš zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko tablet morate vzeti in kdaj.

Če imate kronično ITP:

- Običajni priporočeni začetni odmerek je 20 mg (1 tableta) na dan. Če jemljete nekatera druga zdravila, boste morda potrebovali drugačen začetni odmerek.
- Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko tablet morate jemati in kdaj.
- Zdravnik bo redno spremljal število trombocitov in po potrebi prilagajal vaš odmerek.

Jemanje tega zdravila

- Tablete pogoltnite cele in jih jemljite s hrano ob istem času vsakega dneva, ko jemljete zdravilo Doptelet.

Če imate kronično bolezen jeter in nizko število trombocitov

- Zdravilo Doptelet začnite jemati od 10 do 13 dni pred načrtovanim medicinskim posegom.
- Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko tablet morate jemati in kdaj.

Če imate kronično ITP

- Zdravnik ali farmacevt vam bo povedal, koliko tablet morate jemati in kdaj.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Doptelet, kot bi smeli

- Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Doptelet

- Izpuščeni odmerek vzemite takoj, ko se spomnite, naslednjega pa ob običajnem času.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Doptelet

Zdravilo Doptelet jemljite tako dolgo, kot vam je naročil zdravnik. Z jemanjem zdravila Doptelet ne prenehajte, razen če vam to naroči zdravnik.

Če imate dodatna kakršna koli vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Če opazite katere od naslednjih neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Z zdravljenjem z zdravilom Doptelet pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo jeter so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- občutek utrujenosti

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- majhno število rdečih krvničk (slabokrvnost)
- krvni strdek v portalni veni (krvna žila, ki dovaja kri iz prebavil v jetra), ki lahko povzroči bolečine ali zatekanje v zgornjem delu trebuha
- bolečina v kosteh
- bolečine v mišicah
- povišana telesna temperatura

Neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti)

- alergijske reakcije, vključno z oteklim obrazom, oteklim jezikom in kožnimi spremembami, kot sta izpuščaj in srbenje

Z zdravljenjem z zdravilom Doptelet pri odraslih bolnikih s primarno kronično ITP so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- občutek utrujenosti
- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bolečine v hrbtu, mišicah, sklepih, bolečine v rokah ali nogah
- nelagodje ali bolečine v kosteh, mišicah, vezeh, kitah in živcih
- siljenje na bruhanje (navzea), driska, bruhanje, bolečina v trebuhu, prebavni vetrovi/plini
- omotica, nelagodje v glavi, migrena
- zmanjšan apetit
- šibkost
- krvavitev iz nosu
- kožni izpuščaj, srbenje, akne, rdeče pike na koži
- občutek zbadanja, ščemenja ali otrplosti, ki ga običajno imenujemo »mravljinčenje«
- povečana vranica
- kratka sapa
- zvišan krvni tlak
- nagnjenost k modricam ali krvavitvam (nizko število trombocitov)

Pogosti neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

- zvišane ravni maščob (holesterol, trigliceridi)
- zvišan ali znižan krvni sladkor (glukoza)
- zvišani jetrni encim (alanin aminotransferaza)
- zvišana raven laktat-dehidrogenaze
- zvišana raven gastrina
- zmanjšano število rdečih krvničk (slabokrvnost)
- povečano ali zmanjšano število trombocitov

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- rdečina, oteklost in bolečina v veni, ki jo povzroči krvni strdek
- bolečina, oteklost in občutljivost ene od nog (običajno v mečih) s toplo kožo na prizadetem delu (znak krvnega strdka v globoki veni)
- krvni strdki v venah, ki odnašajo kri stran od možganov
- zoženje krvnih žil (vazokonstrikcija)

- nenadna kratka sapa, zlasti, ko jo spremlja ostra bolečina v prsnem košu in/ali hitro dihanje, kar so lahko znaki krvnega strdka v pljučih
- blokada ali zožitev vene, ki prinaša kri v jetra
- kap ali mini-kap
- srčni napad
- nepravilen srčni utrip
- hemoroidi
- razširitev rektalnih ven
- vnetje (oteklina) in okužba nosu, sinusov, žrela, mandljev ali srednjega ušesa (okužba zgornjih dihal)
- brazgotinjenje kostnega mozga
- izguba vode ali telesnih tekočin (dehidracija)
- povečan apetit, lakota
- spremembe razpoloženja
- nenormalno razmišljanje
- spremenjen okus, vonj, sluh, vid
- težave z očmi, vključno z draženjem, nelagodjem, srbečico, oteklino, solzenjem, občutljivostjo na svetlobo, zamegljenim vidom, okvarjenim vidom, izgubo vida
- bolečine v ušesu
- povečana občutljivost na vsakodnevne zvoke
- izkašljevanje krvi
- zamašenost nosne sluznice
- bolečine, nelagodje ali oteklina v trebuhu
- zaprtje
- spahovanje
- kislinski refluks
- skelenje ali zbadanje v ustih
- otrplost ust, otekel jezik, težave z jezikom
- odrevenelost
- izpadanje las
- ognojki
- suha koža
- temno vijolične lise na koži (uhajanje krvi iz krvnih žil, podplutbe)
- prekomerno znojenje
- spremenjena barva kože
- srbeč izpuščaj
- draženje kože
- nenormalnost sklepa
- mišični krči, mišična šibkost
- kri v urinu
- močna menstrualna krvavitev
- boleče bradavice
- bolečina v prsnem košu
- bolečina
- otekle noge ali roke

Občasni neželeni učinki, ki se lahko pokažejo v krvnih preiskavah

- bakterije v krvi
- povečano število belih krvničk
- zmanjšana raven železa v krvi
- zvišana raven jetrnih encimov (aspartat aminotransferaze), nenormalni jetrni testi

Neznana pogostnost (iz razpoložljivih podatkov je ni mogoče oceniti)

- alergijske reakcije, vključno z oteklino obrazom, oteklino jezika in kožnimi spremembami, kot sta izpuščaj in srbenje

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Doptelet

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in posameznem pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Doptelet

- Učinkovina je avatrombopag. Ena filmsko obložena tableta vsebuje avatrombopag maleat v količini, ki ustreza 20 mg avatrombopaga.
- Druge sestavine zdravila so:
Jedro tablete: laktoza monohidrat (glejte poglavje 2 »Zdravilo Doptelet vsebuje laktozo«); mikrokristalna celuloza [E460(i)]; krospovidon tipa B [E1202]; brezvoden koloidni silicijev dioksid [E551]; magnezijev stearat [E470b].
Filmska obloga: polivinilalkohol [E1203]; smukec [E553b]; makrogol 3350 [E1521]; titanijev dioksid [E171]; železov oksid [E172].

Izgled zdravila Doptelet in vsebina pakiranja

Filmsko obložene tablete Doptelet 20 mg (tablete) so blede rumene, okrogle, zaobljene na zgornji in spodnji strani, z vtisnjeno oznako »AVA« na eni strani in »20« na drugi.

Tablete so dobavljene v škatlah z enim ali dvema aluminijevima pretisnima omotoma. En pretisni omot vsebuje 10 ali 15 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>.