

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doptelet 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική αβατρομβοπάγη, ισοδύναμη με 20 mg αβατρομβοπάγης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 120,8 mg μονοϋδρικής λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Απαλού κίτρινου χρώματος, στρογγυλό, αμφίκυρτο επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο 7,6 mm, που φέρει σφράγιση με την ένδειξη «AVA» στη μία πλευρά και με την ένδειξη «20» στην άλλη πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Doptelet ενδείκνυται για τη θεραπεία της βαριάς θρομβοπενίας σε ενήλικους ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που πρόκειται να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επεμβατική διαδικασία.

Το Doptelet ενδείκνυται για τη θεραπεία της πρωτογενούς χρόνιας άνοσης θρομβοπενίας (ITP) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι είναι ανθεκτικοί σε άλλες θεραπείες (π.χ. κορτικοστεροειδή, ανοσοσφαιρίνες).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να παραμένει υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη θεραπεία των αιματολογικών νοσημάτων. Το Doptelet πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα της ημέρας (π.χ. το πρωί ή το βράδυ) με τροφή, ακόμα και όταν η δόση λαμβάνεται λιγότερο συχνά από μία φορά την ημέρα.

Χρόνια ηπατική νόσος

Πριν από τη χορήγηση της θεραπείας με Doptelet και την ημέρα της επέμβασης, προσδιορίστε τον αριθμό αιμοπεταλίων, προκειμένου να διασφαλιστεί η επαρκής αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων και η απουσία μη αναμενόμενης μεγάλης αύξησης του αριθμού αιμοπεταλίων στους πληθυσμούς ασθενών που καθορίζονται στις παραγράφους 4.4 και 4.5.

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση αβατρομβοπάγης βασίζεται στον αριθμό αιμοπεταλίων του ασθενή (βλ. πίνακα 1). Η χορήγηση δόσεων θα πρέπει ξεκινά 10 έως 13 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση. Ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται στην επέμβαση 5 έως 8 ημέρες μετά την τελευταία δόση αβατρομβοπάγης.

Πίνακας 1: Ημερήσια συνιστώμενη δόση για την αβατρομβοπάγη

| Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$) | Δόση μία φορά την ημέρα | Διάρκεια χορήγησης |
|--|---------------------------|--------------------|
| < 40 | 60 mg (τρία δισκία 20 mg) | 5 ημέρες |
| ≥ 40 έως < 50 | 40 mg (δύο δισκία 20 mg) | 5 ημέρες |

Διάρκεια της θεραπείας

Λόγω περιορισμένων πληροφοριών, η αβατρομβοπάγη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται για περισσότερες από 5 ημέρες.

Παράλειψη δόσεων

Εάν παραλειφθεί μία δόση, θα πρέπει να ληφθεί αμέσως μόλις αυτό γίνει αντιληπτό. Δεν θα πρέπει να ληφθούν δύο δόσεις ταυτόχρονα, για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε. Η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη μέρα.

Χρόνια άνοση θρομβοπενία

Χρησιμοποιείτε τη χαμηλότερη δόση του Doptelet που απαιτείται για την επίτευξη και διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ όπως είναι απαραίτητο για τη μείωση του κινδύνου για αιμορραγία. Μη χρησιμοποιείτε την αβατρομβοπάγη για την αποκατάσταση φυσιολογικών αριθμών αιμοπεταλίων. Σε κλινικές μελέτες, οι αριθμοί αιμοπεταλίων γενικά αυξήθηκαν εντός 1 εβδομάδας μετά την έναρξη της αβατρομβοπάγης και μειώθηκαν εντός 1 έως 2 εβδομάδων μετά τη διακοπή.

Αρχικό δοσολογικό σχήμα

Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Doptelet είναι 20 mg (1 δισκίο) μία φορά την ημέρα μαζί με τροφή.

Παρακολούθηση και προσαρμογή της δόσης

Μετά την έναρξη της θεραπείας, αξιολογείτε τους αριθμούς αιμοπεταλίων τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα μέχρι να έχει επιτευχθεί ένας σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ και $\leq 150 \times 10^9/l$. Θα πρέπει να διεξάγεται παρακολούθηση του αριθμού αιμοπεταλίων δύο φορές την εβδομάδα κατά τις πρώτες εβδομάδες της θεραπείας σε ασθενείς που λαμβάνουν αβατρομβοπάγη μόνο μία φορά ή δύο φορές την εβδομάδα. Παρακολούθηση δύο φορές την εβδομάδα θα πρέπει επίσης να διεξάγεται μετά από προσαρμογές της δόσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Λόγω του πιθανού κινδύνου αριθμών αιμοπεταλίων άνω των $400 \times 10^9/l$ εντός των πρώτων εβδομάδων θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για οποιαδήποτε σημεία ή συμπτώματα θρομβοκυττάρωσης. Αφού έχει επιτευχθεί σταθερός αριθμός αιμοπεταλίων, προσδιορίζετε τους αριθμούς αιμοπεταλίων τουλάχιστον μηνιαία. Μετά τη διακοπή της αβατρομβοπάγης, οι αριθμοί αιμοπεταλίων θα πρέπει να προσδιορίζονται εβδομαδιαία για τουλάχιστον 4 εβδομάδες.

Οι προσαρμογές της δόσης (βλ. Πίνακα 2 και Πίνακα 3) βασίζονται στην απόκριση του αριθμού αιμοπεταλίων. Μην υπερβαίνετε την ημερήσια δόση των 40 mg (2 δισκία).

Πίνακας 2: Προσαρμογές της δόσης της αβατρομβοπάγης για ασθενείς με πρωτογενή χρόνια άνοση θρομβοπενία

| Αριθμός αιμοπεταλίων ($\times 10^9/l$) | Προσαρμογή της δόσης ή ενέργεια |
|---|---|
| < 50 μετά από τουλάχιστον 2 εβδομάδες θεραπείας με αβατρομβοπάγη | <ul style="list-style-type: none"> • Αυξήστε Ένα Δοσολογικό Επίπεδο σύμφωνα με τον Πίνακα 3. • Περιμένετε 2 εβδομάδες για να αξιολογήσετε τις επιδράσεις αυτού του σχήματος και οποιωνδήποτε επακόλουθων προσαρμογών της δόσης. |
| > 150 και \leq 250 | <ul style="list-style-type: none"> • Μειώστε Ένα Δοσολογικό Επίπεδο σύμφωνα με τον Πίνακα 3. • Περιμένετε 2 εβδομάδες για να αξιολογήσετε τις επιδράσεις αυτού του σχήματος και οποιωνδήποτε επακόλουθων προσαρμογών της δόσης. |
| > 250 | <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την αβατρομβοπάγη. • Αυξήστε την παρακολούθηση των αιμοπεταλίων σε δύο φορές την εβδομάδα. • Όταν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από $100 \times 10^9/l$, μειώστε Ένα Δοσολογικό Επίπεδο σύμφωνα με τον Πίνακα 3 και ξαναρχίστε τη θεραπεία. |
| < 50 μετά από 4 εβδομάδες αβατρομβοπάγης 40 mg μία φορά την ημέρα | <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την αβατρομβοπάγη. |
| > 250 μετά από 2 εβδομάδες αβατρομβοπάγης 20 mg την εβδομάδα | <ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε την αβατρομβοπάγη. |

Πίνακας 3: Δοσολογικά επίπεδα της αβατρομβοπάγης για τιτλοποίηση σε ασθενείς με πρωτογενή χρόνια άνοση θρομβοπενία

| Δόση [‡] | Δοσολογικό επίπεδο |
|--|--------------------|
| 40 mg μία φορά την ημέρα | 6 |
| 40 mg τρεις φορές την εβδομάδα ΚΑΙ 20 mg στις υπόλοιπες τέσσερις ημέρες κάθε εβδομάδας | 5 |
| 20 mg μία φορά την ημέρα* | 4 |
| 20 mg τρεις φορές την εβδομάδα | 3 |
| 20 mg δύο φορές την εβδομάδα Η 40 mg μία φορά την εβδομάδα | 2 |
| 20 mg μία φορά την εβδομάδα | 1 |

* Αρχικό δοσολογικό σχήμα για όλους τους ασθενείς εκτός από εκείνους που παίρνουν μέτριους ή ισχυρούς διπλούς επαγωγείς ή μέτριους ή ισχυρούς διπλούς αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή του CYP2C9 μόνο.

[‡] Οι ασθενείς που παίρνουν αβατρομβοπάγη λιγότερο συχνά από μία φορά την ημέρα πρέπει να παίρνουν τη φαρμακευτική αγωγή με συνεπή τρόπο από εβδομάδα σε εβδομάδα.

Δοσολογικό επίπεδο 3: Τρεις μη διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη και Παρασκευή

Δοσολογικό επίπεδο 2: Δύο μη διαδοχικές ημέρες την εβδομάδα, π.χ. Δευτέρα και Παρασκευή

Δοσολογικό επίπεδο 1: Την ίδια ημέρα κάθε εβδομάδας, π.χ. Δευτέρα

Σε περίπτωση παράλειψης μιας δόσης, οι ασθενείς πρέπει να πάρουν τη δόση αβατρομβοπάγης που παραλείφθηκε αμέσως μόλις το θυμηθούν. Οι ασθενείς δεν πρέπει να πάρουν δύο δόσεις ταυτόχρονα για να αναπληρώσουν μια δόση που παραλείφθηκε, αλλά πρέπει να πάρουν την επόμενη δόση σύμφωνα με το τρέχον σχήμα.

Η αβατρομβοπάγη μπορεί να χορηγηθεί επιπρόσθετα σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για ΙΤΡ. Οι αριθμοί αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται όταν η αβατρομβοπάγη συνδυάζεται με άλλα

φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της πρωτογενούς ΙΤΡ, προκειμένου να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός του συνιστώμενου εύρους και να καθορίζεται εάν η δόση οποιασδήποτε από τις φαρμακευτικές αγωγές θα πρέπει να μειωθεί.

Διακοπή

Διακόψτε την αβατρομβοπάγη εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων δεν αυξηθεί σε $\geq 50 \times 10^9/l$ μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης στη μέγιστη δόση των 40 mg μία φορά την ημέρα. Διακόψτε το Doptelet εάν ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι μεγαλύτερος από $250 \times 10^9/l$ μετά από 2 εβδομάδες χορήγησης στα 20 mg μία φορά την εβδομάδα.

Συνιστώμενη δοσολογία με συγχορηγούμενους μέτριους ή ισχυρούς διπλούς επαγωγείς ή αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή του CYP2C9 μόνο, σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία

Η συνιστώμενες δόσεις έναρξης της αβατρομβοπάγης σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία που λαμβάνουν συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές συνοψίζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Συνιστώμενη δόση έναρξης της αβατρομβοπάγης για ασθενείς με πρωτογενή χρόνια άνοση θρομβοπενία με βάση τις συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

| Συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές | Συνιστώμενη δόση έναρξης |
|---|---|
| Μέτριοι ή ισχυροί διπλοί αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή του CYP2C9 μόνο (π.χ. φλουκοναζόλη) | 20 mg (1 δισκίο) τρεις φορές την εβδομάδα |
| Μέτριοι ή ισχυροί διπλοί επαγωγείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή του CYP2C9 μόνο (π.χ. ριφαμπικίνη, ενζαλουταμίδη) | 40 mg (2 δισκία) μία φορά την ημέρα |

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (βλ. παράγραφο 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Η αβατρομβοπάγη δεν απεκκρίνεται δια της νεφρικής οδού και, συνεπώς, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η αβατρομβοπάγη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια (κατηγορία A κατά Child-Pugh) έως μέτρια (κατηγορία B κατά Child-Pugh) ηπατική δυσλειτουργία.

Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβατρομβοπάγης σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh, βαθμολογία MELD > 24) δεν έχουν τεκμηριωθεί (βλ. παράγραφο 4.4). Δεν αναμένεται προσαρμογή της δοσολογίας για αυτούς τους ασθενείς. Η θεραπεία με αβατρομβοπάγη θα πρέπει να εκκινείται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία, μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερσκελίζει τους αναμενόμενους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Συνυπάρχουσες ιατρικές καταστάσεις

Λόγω των περιορισμένων ή ανύπαρκτων διαθέσιμων πληροφοριών, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβατρομβοπάγης σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ΙΤΡ και ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας [HIV], ιό της ηπατίτιδας C [HCV] ή άτομα με γνωστό συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, οξεία ηπατίτιδα, ενεργό χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, λεμφοϋπερπλαστική νόσο, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές, λευχαιμία, μυελοδυσπλασία (MDS), συνυπάρχουσα κακοήθη νόσο και σημαντική καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. Βαθμού III/IV συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, κοιλιακή μαρμαρυγή, κατάσταση μετά από παράκαμψη στεφανιαίας αρτηρίας ή τοποθέτηση ενδομοσχεύματος) δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της αβατρομβοπάγης σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Πολυμορφισμοί απώλειας λειτουργίας του CYP2C9

Η έκθεση στην αβατρομβοπάγη μπορεί να αυξηθεί σε ασθενείς με πολυμορφισμούς απώλειας λειτουργίας των CYP2C9*2 και CYP2C9*3. Υγιείς συμμετέχοντες (n = 2) οι οποίοι ήταν ομοζυγωτικοί για αυτές τις μεταλλάξεις (πτωχοί μεταβολιστές) είχαν περίπου 2 φορές υψηλότερη έκθεση σε σύγκριση με συμμετέχοντες με CYP2C9 άγριου τύπου.

Τρόπος χορήγησης

Το Dorpetlet προορίζεται για από στόματος χρήση και τα δισκία θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στην αβατρομβοπάγη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θρομβωτικά/θρομβοεμβολικά συμβάματα

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων. Θρόμβωση πυλαίας φλέβας έχει αναφερθεί με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που είχαν αριθμούς αιμοπεταλίων > 200 x 10⁹/l και λάμβαναν αγωνιστή του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία, εμφανίστηκαν θρομβοεμβολικά συμβάματα (αρτηριακά ή φλεβικά) στο 7% (9/128) των ασθενών που έλαβαν αβατρομβοπάγη (βλ. παράγραφο 4.8).

Το Dorpetlet δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με προηγούμενα θρομβοεμβολικά συμβάματα. Λαμβάνετε υπόψη τον δυνητικό θρομβωτικό κίνδυνο, όταν χορηγείτε το Dorpetlet σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες επικινδυνότητας για θρομβοεμβολή, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, γενετικών προθρομβωτικών καταστάσεων (παράγοντας V Leiden, προθρομβίνη 20210A, ανεπάρκεια αντιθρομβίνης ή ανεπάρκεια πρωτεΐνης C ή S), προχωρημένης ηλικίας, ασθενών με παρατεταμένες περιόδους ακινητοποίησης, κακοήθειες, αντισυλληπτικά και θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, χειρουργική επέμβαση/τραυματισμό, παχυσαρκία και κάπνισμα. Το Dorpetlet δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ή χρόνια άνοση θρομβοπενία, σε μια προσπάθεια αποκατάστασης φυσιολογικών αριθμών αιμοπεταλίων.

Παράταση του QTc με συγχορηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές

Σε εκθέσεις παρόμοιες με εκείνες που επιτυγχάνονται στη δόση των 40 mg και 60 mg, το Dorpetlet δεν παρέτεινε το διάστημα QT σε οποιονδήποτε κλινικά σχετικό βαθμό. Επιδράσεις στη μέση παράταση του QTc > 20 ms δεν αναμένονται με το υψηλότερο συνιστώμενο θεραπευτικό δοσολογικό σχήμα με βάση την ανάλυση των δεδομένων από τις συνενωμένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν το Dorpetlet συγχορηγείται με μέτριους ή ισχυρούς διπλούς αναστολείς των CYP3A4/5 και CYP2C9, ή με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9, καθώς αυτές οι φαρμακευτικές αγωγές μπορεί να αυξήσουν τις εκθέσεις στην αβατρομβοπάγη. Απαιτείται επίσης προσοχή σε ασθενείς με πολυμορφισμούς απώλειας λειτουργίας του CYP2C9, καθώς αυτοί μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στην αβατρομβοπάγη.

Επανεμφάνιση της θρομβοπενίας και αιμορραγία μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία

Η θρομβοπενία είναι πιθανό να επανεμφανιστεί σε ασθενείς με ITP κατά τη διακοπή της θεραπείας με αβατρομβοπάγη. Μετά τη διακοπή της αβατρομβοπάγης, οι αριθμοί αιμοπεταλίων επιστρέφουν στα επίπεδα τιμής αναφοράς εντός 2 εβδομάδων στην πλειονότητα των ασθενών, το οποίο αυξάνει τον κίνδυνο αιμορραγίας και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας εάν η θεραπεία με αβατρομβοπάγη διακοπεί παρουσία αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών παραγόντων. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων και να αντιμετωπίζονται ιατρικά για να αποφευχθεί αιμορραγία κατά τη διακοπή της θεραπείας με αβατρομβοπάγη. Σε περίπτωση διακοπής της θεραπείας με αβατρομβοπάγη, συνιστάται επανέναρξη της θεραπείας για ITP σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας. Η πρόσθετη ιατρική διαχείριση μπορεί να περιλαμβάνει διακοπή αντιπηκτικής ή/και αντιαιμοπεταλιακής θεραπείας, αναστροφή της αντιπηξίας ή αιμοπεταλιακή υποστήριξη.

Αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών

Η αυξημένη ρετικουλίνη μυελού των οστών πιστεύεται ότι είναι αποτέλεσμα της διέγερσης του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO), οδηγώντας σε αυξημένο αριθμό μεγακαρυοκυττάρων στον μυελό των οστών, το οποίο μπορεί ακολούθως να απελευθερώσει κυτοκίνες. Η αυξημένη ρετικουλίνη μπορεί να υποδεικνύεται από μορφολογικές μεταβολές στα κύτταρα του περιφερικού αίματος και μπορεί να ανιχνευθεί μέσω βιοψίας μυελού των οστών. Συνεπώς, συνιστώνται εξετάσεις για κυτταρικές μορφολογικές ανωμαλίες με χρήση επιχρίσματος περιφερικού αίματος και πλήρους αιμοδιαγράμματος (CBC) πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αβατρομβοπάγη.

Εάν παρατηρηθεί απώλεια αποτελεσματικότητας και μη φυσιολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος σε ασθενείς, θα πρέπει να διακοπεί η χορήγηση της αβατρομβοπάγης, να διενεργηθεί φυσική εξέταση και να εξεταστεί το ενδεχόμενο βιοψίας μυελού των οστών με την κατάλληλη χρώση για ρετικουλίνη. Εάν είναι διαθέσιμη, θα πρέπει να γίνει σύγκριση με μια προηγούμενη βιοψία μυελού των οστών. Εάν διατηρείται η αποτελεσματικότητα και παρατηρείται μη φυσιολογικό επίχρισμα περιφερικού αίματος σε ασθενείς, ο ιατρός θα πρέπει να ακολουθήσει την κατάλληλη κλινική κρίση, συμπεριλαμβανομένης της περίπτωσης βιοψίας μυελού των οστών, ενώ η σχέση κινδύνου-οφέλους της αβατρομβοπάγης και των εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών για ITP θα πρέπει να επαναξιολογηθεί.

Εξέλιξη υπάρχοντος μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS)

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Doptelet δεν έχουν τεκμηριωθεί για τη θεραπεία θρομβοπενίας λόγω MDS. Το Doptelet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εκτός των κλινικών μελετών για τη θεραπεία θρομβοπενίας λόγω MDS.

Υπάρχει θεωρητική ανησυχία ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO-R) μπορεί να διεγείρουν την εξέλιξη υπαρχουσών αιματολογικών κακοηθειών όπως το MDS. Οι αγωνιστές του TPO-R είναι αυξητικοί παράγοντες που οδηγούν σε ανάπτυξη των θρομβοποιητικών προγονικών κυττάρων, διαφοροποίηση και παραγωγή αιμοπεταλίων. Ο TPO-R εκφράζεται κυρίως στην επιφάνεια των κυττάρων της μυελοειδούς κυτταρικής σειράς. Για τους αγωνιστές του TPO-R, υπάρχει ανησυχία ότι μπορεί να διεγείρουν την εξέλιξη υπαρχουσών κακοηθειών του αιμοποιητικού συστήματος όπως το MDS.

Η διάγνωση της ITP σε ενήλικες και ηλικιωμένους ασθενείς θα πρέπει να επιβεβαιώνεται μέσω του αποκλεισμού άλλων κλινικών οντοτήτων που παρουσιάζουν εικόνα θρομβοπενίας και, ιδιαίτερα, θα πρέπει να αποκλείεται η διάγνωση MDS. Θα πρέπει να εξετάζεται η διενέργεια αναρρόφησης και βιοψίας μυελού των οστών κατά την πορεία της νόσου και της θεραπείας, ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών, για εκείνους με συστηματικά συμπτώματα ή μη φυσιολογικά σημεία όπως αυξημένα περιφερικά βλαστικά κύτταρα.

Βαριά ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της αβατρομβοπάγης σε ασθενείς με βαριά (κατηγορία C κατά Child-Pugh, βαθμολογία MELD > 24) ηπατική δυσλειτουργία. Η αβατρομβοπάγη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε τέτοιους ασθενείς, μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερσκελίζει τους αναμενόμενους κινδύνους (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Οι ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να υποστηρίζονται σύμφωνα με την κλινική πρακτική με στενή παρακολούθηση για πρώιμα σημεία επιδείνωσης ή νέας εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας, ασκίτη και τάσης θρόμβωσης ή αιμορραγίας, μέσω παρακολούθησης των εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας, εξετάσεων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της κατάστασης πήξης του αίματος και μέσω απεικόνισης των πυλαίων αιμοφόρων αγγείων, κατά περίπτωση.

Οι ασθενείς με ηπατική νόσο κατηγορίας C κατά Child-Pugh οι οποίοι παίρνουν αβατρομβοπάγη πριν από μια επεμβατική διαδικασία θα πρέπει να αξιολογούνται την ημέρα της επέμβασης για μη αναμενόμενα μεγάλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Χρήση σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες

Ο στόχος της θεραπείας με το Doptelet είναι η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων. Παρόλο που το προφίλ οφέλους-κινδύνου για διαδικασίες που δεν συμπεριλήφθηκαν ειδικά στις κλινικές μελέτες είναι πιθανό να είναι συγκρίσιμο, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβατρομβοπάγης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε μείζονες χειρουργικές επεμβάσεις όπως η λαπαροτομία, η θωρακοτομή, η εγχείριση ανοικτής καρδιάς, η κρανιοτομή ή η εκτομή οργάνων.

Επαναθεραπεία για ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο οι οποίοι υποβάλλονται σε επεμβατικές διαδικασίες

Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με τη χρήση της αβατρομβοπάγης σε ασθενείς με προηγούμενη έκθεση σε αβατρομβοπάγη.

Συγχορήγηση με σκευάσματα ιντερφερόνης

Τα σκευάσματα ιντερφερόνης είναι γνωστό ότι μειώνουν τον αριθμό αιμοπεταλίων. Συνεπώς, αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, όταν η αβατρομβοπάγη συγχορηγείται με σκευάσματα ιντερφερόνης.

Λακτόζη

Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αναστολείς της P-gp

Η ταυτόχρονη χρήση της αβατρομβοπάγης με αναστολείς της P-gp είχε ως αποτέλεσμα τροποποιήσεις της έκθεσης, οι οποίες δεν ήταν κλινικά σημαντικές. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Αναστολείς των CYP3A4/5 και CYP2C9

Η ταυτόχρονη χρήση της αβατρομβοπάγης με μέτριους ή ισχυρούς διπλούς αναστολείς των CYP3A4/5 και CYP2C9 (π.χ. φλουκοναζόλη) αυξάνει την έκθεση στην αβατρομβοπάγη. Η ταυτόχρονη χρήση της αβατρομβοπάγης με μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9 αναμένεται να αυξήσει την έκθεση στην αβατρομβοπάγη.

Χρόνια ηπατική νόσος

Λόγω της πενθήμερης διάρκειας της θεραπείας, η αύξηση της έκθεσης στην αβατρομβοπάγη δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στον αριθμό αιμοπεταλίων και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αξιολογούνται την ημέρα της επέμβασης για μη αναμενόμενα μεγάλη αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Χρόνια άνοση θρομβοπενία

Μειώστε τη δοσολογία έναρξης της αβατρομβοπάγης όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με έναν μέτριο ή ισχυρό διπλό αναστολέα των CYP2C9 και CYP3A4/5 (βλ. Πίνακα 4 και παράγραφο 4.2). Μείωση της δόσης έναρξης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται για ασθενείς που λαμβάνουν έναν μέτριο ή ισχυρό αναστολέα του CYP2C9.

Σε ασθενείς που αρχίζουν μέτριους ή ισχυρούς διπλούς αναστολείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή μέτριους ή ισχυρούς αναστολείς του CYP2C9, ενόσω λαμβάνουν αβατρομβοπάγη, παρακολουθείτε τους αριθμούς αιμοπεταλίων και προσαρμόζετε τη δόση της αβατρομβοπάγης όπως απαιτείται (βλ. Πίνακα 2, Πίνακα 3 και παράγραφο 4.2).

Επαγωγείς των CYP3A4/5 και CYP2C9

Η ταυτόχρονη χρήση μέτριων ή ισχυρών διπλών επαγωγέων των CYP3A4/5 και CYP2C9 (π.χ. ριφαμπικίνη, ενζαλουταμίδη) μειώνει την έκθεση στην αβατρομβοπάγη και ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα μειωμένη επίδραση στον αριθμό αιμοπεταλίων. Η ταυτόχρονη χρήση της αβατρομβοπάγης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP2C9 αναμένεται να μειώσει την έκθεση στην αβατρομβοπάγη.

Χρόνια ηπατική νόσος

Η μείωση της έκθεσης στην αβατρομβοπάγη δεν αναμένεται να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στους αριθμούς αιμοπεταλίων λόγω της 5ήμερης διάρκειας της θεραπείας. Δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης (βλ. παράγραφο 5.2).

Χρόνια άνοση θρομβοπενία

Αυξήστε τη συνιστώμενη δοσολογία έναρξης του Doptelet όταν χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με έναν μέτριο ή ισχυρό διπλό επαγωγέα των CYP2C9 και CYP3A4/5 (βλ. Πίνακα 4 και παράγραφο 4.2). Μια αύξηση της δόσης έναρξης θα πρέπει επίσης να εξετάζεται για ασθενείς που λαμβάνουν έναν μέτριο ή ισχυρό επαγωγέα του CYP2C9.

Σε ασθενείς που αρχίζουν μέτριους ή ισχυρούς διπλούς επαγωγείς των CYP2C9 και CYP3A4/5, ή μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP2C9, ενόσω λαμβάνουν αβατρομβοπάγη, παρακολουθείτε τους αριθμούς αιμοπεταλίων και προσαρμόζετε τη δόση όπως απαιτείται (βλ. Πίνακα 2, Πίνακα 3 και παράγραφο 4.2).

Φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία της ITP σε συνδυασμό με αβατρομβοπάγη στις κλινικές δοκιμές περιλάμβαναν κορτικοστεροειδή, δαναζόλη, δαψόνη και ενδοφλέβια ανοσοσφαιρίνη (IVIg). Οι αριθμοί αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθούνται όταν η αβατρομβοπάγη συνδυάζεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για τη θεραπεία της ITP, προκειμένου να αποφεύγονται αριθμοί αιμοπεταλίων εκτός του συνιστώμενου εύρους.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση αβατρομβοπάγης σε έγκυο γυναίκα. Οι μελέτες σε ζώα είναι ανεπαρκείς όσον αφορά την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το Dortelet δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται δεδομένα για την παρουσία της αβατρομβοπάγης στο ανθρώπινο γάλα, τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή τις επιπτώσεις στην παραγωγή γάλακτος. Δεν είναι γνωστό εάν η αβατρομβοπάγη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Η αβατρομβοπάγη ανιχνεύθηκε στο γάλα γαλουχούντων επίμυων, βλ. παράγραφο 5.3. Ο κίνδυνος στο θηλάζον παιδί δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με το Dortelet, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της αβατρομβοπάγης στη γονιμότητα του ανθρώπου δεν έχει τεκμηριωθεί και ο κίνδυνος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε μελέτες σε ζώα, η αβατρομβοπάγη δεν είχε επίδραση στη γονιμότητα των αρσενικών ή των θηλυκών, ή στην πρόωμη εμβρυογένεση σε επίμυες (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Dortelet δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Χρόνια ηπατική νόσος

Η ασφάλεια της αβατρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές, ADAPT-1 και ADAPT-2, στις οποίες 430 ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο και θρομβοπενία έλαβαν είτε αβατρομβοπάγη (n = 274) είτε εικονικό φάρμακο (n = 156) και υποβλήθηκαν σε 1 αξιολόγηση της ασφάλειας μετά τη δόση.

Χρόνια άνοση θρομβοπενία

Η ασφάλεια της αβατρομβοπάγης αξιολογήθηκε σε τρεις ελεγχόμενες δοκιμές και μία μη ελεγχόμενη δοκιμή, στις οποίες εντάχθηκαν 161 ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία. Τα συνενωμένα δεδομένα ασφάλειας από αυτές τις τέσσερις δοκιμές περιλαμβάνουν 128 ασθενείς οι οποίοι εκτέθηκαν στην αβατρομβοπάγη για διάμεση διάρκεια 29 εβδομάδων.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται ανά προτιμώμενο όρο και κατηγορία οργανικού συστήματος, και κατά συχνότητα. Οι συχνότητες ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πληθυσμός της μελέτης με χρόνια ηπατική νόσο

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα (ορολογία MedDRA*) | Συχνές | Όχι συχνές | Μη γνωστές |
|--|--------|----------------------------|----------------|
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | Αναιμία | |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | | | Υπερευαισθησία |
| Αγγειακές διαταραχές | | Θρόμβωση πυλαίας φλέβας | |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | Οστικό άλγος Μυαλγία | |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Κόπωση | Πυρετός | |

* Ιατρικό λεξικό για κανονιστικές δραστηριότητες (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) έκδοση 19.1.

Πληθυσμός της μελέτης με χρόνια πρωτογενή άνοση θρομβοπενία

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ορολογία MedDRA* | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|---|-------------|--|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | Όχι συχνές | Δοθίνας, Σηπτική θρομβοφλεβίτιδα, Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος |
| Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) | Όχι συχνές | Μυελοϊνώση |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | Συχνές | Θρομβοπενία, Αναιμία, Σπληνομεγαλία |
| | Όχι συχνές | Λευκοκυττάρωση |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Μη γνωστές | Υπερευαισθησία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Συχνές | Υπερλιπιδαιμία, Μειωμένη όρεξη |
| | Όχι συχνές | Αφυδάτωση, Υπερτριγλυκεριδαιμία, Αυξημένη όρεξη, Ανεπάρκεια σιδήρου |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές | Συναισθηματική αστάθεια |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Πολύ συχνές | Κεφαλαλγία |
| | Συχνές | Ζάλη, Δυσφορία της κεφαλής, Ημικρανία, Παισθησία |
| | Όχι συχνές | Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, Γνωστική διαταραχή, Δυσγευσία, Υπαισθησία, Αισθητηριακή διαταραχή, Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Όχι συχνές | Μη φυσιολογικό αίσθημα στον οφθαλμό, Οφθαλμικός ερεθισμός, Οφθαλμικός κνησμός, Οίδημα του οφθαλμού, Αυξημένη δακρύρροια, Δυσφορία του οφθαλμού, Φωτοφοβία, Απόφραξη αρτηρίας του αμφιβληστροειδούς, Θάμβος οράσεως, Οπτική διαταραχή |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Όχι συχνές | Πόνος στο αυτί, Υπερακουσία |
| Καρδιακές διαταραχές | Όχι συχνές | Έμφραγμα του μυοκαρδίου |
| Αγγειακές διαταραχές | Συχνές | Υπέρταση |
| | Όχι συχνές | Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, Θρόμβωση σφαγίτιδας φλέβας, Αγγειοσυστολή |
| Διαταραχές του αναπνευστικού | Συχνές | Επίσταξη, Δύσπνοια |

| Κατηγορία/οργανικό σύστημα Ορολογία MedDRA* | Συχνότητα | Ανεπιθύμητη ενέργεια |
|--|-------------|--|
| συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου | Όχι συχνές | Αιμόπτυση, Ρινική συμφόρηση, Πνευμονική εμβολή |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές | Ναυτία, Διάρροια, Έμετος, Άλγος στην άνω κοιλιακή χώρα, Μετεωρισμός |
| | Όχι συχνές | Κοιλιακή δυσφορία, Κοιλιακή διάταση, Άλγος στην κάτω κοιλιακή χώρα, Ορθοπρωκτικοί κίρσοι, Δυσκοιλιότητα, Ερυγές, Γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος, Γλωσσοδυνία, Αιμορροΐδες, Παιραισθησία του στόματος, Διογκωμένη γλώσσα, Διαταραχή της γλώσσας |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές | Θρόμβωση πυλαίας φλέβας |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Συχνές | Εξάνθημα, Ακμή, Πετέχειες, Κνησμός |
| | Όχι συχνές | Αλωπεκία, Ξηροδερμία, Εκχύμωση, Υπεριδρωσία, Διαταραχή της μελάγχρωσης, Κνησμάδες εξάνθημα, Αιμορραγία του δέρματος, Δερματικός ερεθισμός |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | Συχνές | Αρθραλγία, Πόνος στην πλάτη, Πόνος στα άκρα, Μυαλγία, Μυοσκελετικός πόνος |
| | Όχι συχνές | Αρθροπάθεια, Δυσφορία στα άκρα, Μυϊκοί σπασμοί, Μυϊκή αδυναμία, Μυοσκελετικός θωρακικός πόνος |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Όχι συχνές | Αιματουρία |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Όχι συχνές | Μηνορραγία, Πόνος στις θηλές |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Πολύ συχνές | Κόπωση |
| | Συχνές | Εξασθένηση |
| | Όχι συχνές | Δυσφορία στον θώρακα, Πείνα, Πόνος, Περιφερικό οίδημα |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Συχνές | Αυξημένη γλυκόζη αίματος, Αυξημένος αριθμός αιμοπεταλίων, Μειωμένη γλυκόζη αίματος, Αυξημένα τριγλυκερίδια στο αίμα, Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση στο αίμα, Μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, Αυξημένη αλανινική αμινοτρανσφεράση, Αυξημένη γαστρίνη στο αίμα |
| | Όχι συχνές | Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, Αυξημένη αρτηριακή πίεση, Ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός, Αυξημένα ηπατικά ένζυμα |

* Ιατρικό λεξικό για κανονιστικές δραστηριότητες (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) έκδοση 19.1.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Θρομβοεμβολικά συμβάματα

Στις κλινικές δοκιμές ADAPT-1 και ADAPT-2, σε ασθενείς με θρομβοπενία και χρόνια ηπατική νόσο, υπήρξε 1 σύμβαμα φλεβικής θρόμβωσης που εμφανίστηκε με τη θεραπεία σε έναν ασθενή (n = 1/430), το οποίο αναφέρθηκε 14 ημέρες μετά το τέλος της θεραπείας με Dortelet. Αυτή η ανεπιθύμητη ενέργεια αξιολογήθηκε ως μη σοβαρή.

Στις τέσσερις συνενωμένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία, παρατηρήθηκαν θρομβοεμβολικά συμβάματα στο 7% (9/128) των ασθενών. Το μόνο θρομβοεμβολικό

σύμβαμα που εμφανίστηκε σε περισσότερους από 1 μεμονωμένο ασθενή ήταν αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, με συχνότητα εμφάνισης 1,6% (2/128).

Θρομβοπενία μετά τη διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία

Στις 4 συνενωμένες κλινικές δοκιμές σε ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία, παρατηρήθηκαν παροδικές μειώσεις στους αριθμούς αιμοπεταλίων σε επίπεδα χαμηλότερα από την τιμή αναφοράς μετά τη διακοπή της θεραπείας στο 8,6% (11/128) των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αβατρομβοπάγη.

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου κνησμού, εξανθήματος, οιδήματος του προσώπου και διογκωμένης γλώσσας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για την υπερδοσολογία με αβατρομβοπάγη. Σε περίπτωση που συμβεί ή πιθανολογείται υπερδοσολογία, η χορήγηση του Dortelet θα πρέπει να διακοπεί και ο αριθμός αιμοπεταλίων να παρακολουθείται προσεκτικά, καθώς η αβατρομβοπάγη αυξάνει τον αριθμό αιμοπεταλίων με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντισταθμιστικά, άλλα συστηματικώς χορηγούμενα αιμοστατικά, κωδικός ATC: B02BX08

Μηχανισμός δράσης

Η αβατρομβοπάγη είναι ένας από στόματος δραστικός, μικρομοριακός αγωνιστής του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (TPO) που διεγείρει τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των μεγακαρυοκυττάρων από προγονικά κύτταρα μυελού των οστών, με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή αιμοπεταλίων. Η αβατρομβοπάγη δεν ανταγωνίζεται την TPO για την πρόσδεση στον υποδοχέα της TPO και έχει αθροιστική επίδραση στην παραγωγή αιμοπεταλίων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Μελέτες στη χρόνια ηπατική νόσο

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αβατρομβοπάγης για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο και αριθμό αιμοπεταλίων $< 50 \times 10^9/l$ που επρόκειτο να υποβληθούν σε προγραμματισμένη επέμβαση μελετήθηκε σε 2 πανομοιότυπα σχεδιασμένες πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης 3 (ADAPT-1 και ADAPT-2). Σε κάθε μελέτη, οι ασθενείς κατανεμήθηκαν στην κοόρτη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων ($< 40 \times 10^9/l$) ή στην κοόρτη υψηλού αριθμού αιμοπεταλίων (≥ 40 έως $< 50 \times 10^9/l$) με

βάση τον αριθμό αιμοπεταλίων τους κατά τη μέτρηση αναφοράς. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν 2:1 είτε σε αβατρομβοπάγη είτε σε εικονικό φάρμακο.

Οι ασθενείς στην κοόρτη χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων έλαβαν 60 mg αβατρομβοπάγης ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες και οι ασθενείς στην κοόρτη υψηλού αριθμού αιμοπεταλίων έλαβαν 40 mg αβατρομβοπάγης ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες. Οι επιλεγμένοι ασθενείς ήταν προγραμματισμένο να υποβληθούν στην επέμβασή τους (επεμβάσεις χαμηλού κινδύνου αιμορραγίας, όπως ενδοσκοπηση και κολονοσκόπηση, (60,8%)· μετρίου κινδύνου αιμορραγίας, όπως βιοψία ήπατος και χημειοεμβολισμός για ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) (17,2%)· ή υψηλού κινδύνου αιμορραγίας, όπως οδοντιατρικές επεμβάσεις και καυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (22,1%)) 5 έως 8 ημέρες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας. Οι πληθυσμοί ασθενών ήταν παρόμοιοι στις κοόρτες χαμηλής και υψηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων και αποτελούνταν από 66% άνδρες και 35% γυναίκες· είχαν διάμεση ηλικία 58 έτη και ήταν το 61% λευκοί, 34% ασιάτες και 3% μαύροι. Συνολικά 24,8% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών, 4,6% ηλικίας ≥ 75 ετών και μόνο 1 (0,2%) ηλικίας ≥ 85 ετών. Οι βαθμολογίες MELD των ασθενών κυμαίνονταν από < 10 (37,5%), 10 έως 14 (46,3%) και από > 14 έως < 24 (16,2%), και συμπεριλάμβαναν ασθενείς με κατηγορία CTP A (56,4%), κατηγορία B (38,1%) και κατηγορία C (5,6%).

Στην ADAPT-1, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 231 ασθενείς: 149 ασθενείς στην ομάδα της αβατρομβοπάγης και 82 ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στην κοόρτη χαμηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων, ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων για την ομάδα που έλαβε αβατρομβοπάγη ήταν $31,1 \times 10^9/l$ και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο $30,7 \times 10^9/l$. Στην κοόρτη υψηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων, ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων για τους ασθενείς που έλαβαν αβατρομβοπάγη ήταν $44,3 \times 10^9/l$ και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο $44,9 \times 10^9/l$.

Στην ADAPT-2, τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 204 ασθενείς: 128 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με αβατρομβοπάγη και 76 ασθενείς στην ομάδα θεραπείας με εικονικό φάρμακο. Στην κοόρτη χαμηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων, ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων για την ομάδα που έλαβε αβατρομβοπάγη ήταν $32,7 \times 10^9/l$ και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο $32,5 \times 10^9/l$. Στην κοόρτη υψηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων, ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων για τους ασθενείς που έλαβαν αβατρομβοπάγη ήταν $44,3 \times 10^9/l$ και για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο ήταν $44,5 \times 10^9/l$.

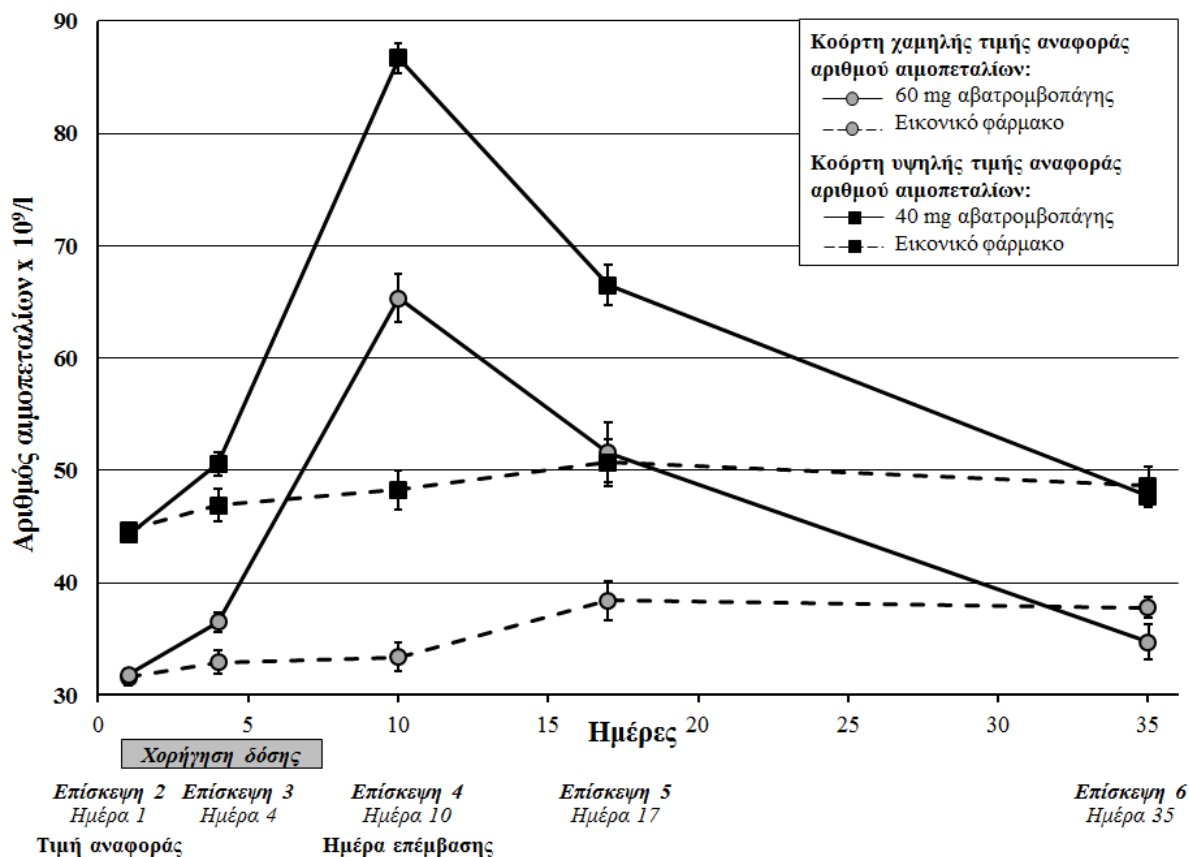
Ως ανταποκρινόμενοι ορίστηκαν οι ασθενείς που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων ή επέμβαση διάσωσης για αιμορραγία μετά την τυχαιοποίηση και έως και 7 ημέρες μετά από μια προγραμματισμένη επέμβαση. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον πίνακα 5.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα ανά κούρτη αριθμού αιμοπεταλίων και ομάδα θεραπείας - ADAPT-1 και ADAPT-2

| Κούρτη χαμηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων (< 40 x 10 ⁹ /l) | | | | |
|--|------------------------------|---------------------------------|------------------------------|---------------------------------|
| Κατηγορία | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
| | Εικονικό φάρμακο (n = 48) | Αβατρομβοπάγη 60 mg (n = 90) | Εικονικό φάρμακο (n = 43) | Αβατρομβοπάγη 60 mg (n = 70) |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων ή επέμβαση διάσωσης για αιμορραγία | | | | |
| Ανταποκρινόμενοι ασθενείς 95% CI ^a | 23% (11, 35) | 66% (56, 75) | 35% (21, 49) | 69% (58, 79) |
| Τιμή p ^β | < 0,0001 | | 0,0006 | |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 50 x 10⁹/l την ημέρα της επέμβασης | | | | |
| Ανταποκρινόμενοι ασθενείς 95% CI ^a | 4% (0, 10) | 69% (59, 79) | 7% (0, 15) | 67% (56, 78) |
| Τιμή p ^β | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Μεταβολή του αριθμού αιμοπεταλίων από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα της επέμβασης | | | | |
| Μέση τιμή (σ) x 10 ⁹ /l | 0,8 (6,4) | 32,0 (25,5) | 3,0 (10,0) | 31,3 (24,1) |
| Διάμεση τιμή x 10 ⁹ /l | 0,5 | 28,3 | 0,5 | 28,0 |
| Τιμή p ^γ | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Κούρτη υψηλής τιμής αναφοράς αριθμού αιμοπεταλίων (≥ 40 έως < 50 x 10⁹/l) | | | | |
| Κατηγορία | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
| | Εικονικό φάρμακο (n = 34) | Αβατρομβοπάγη 40 mg (n = 59) | Εικονικό φάρμακο (n = 33) | Αβατρομβοπάγη 40 mg (n = 58) |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων ή επέμβαση διάσωσης για αιμορραγία | | | | |
| Ανταποκρινόμενοι ασθενείς 95% CI ^a | 38% (22, 55) | 88% (80, 96) | 33% (17, 49) | 88% (80, 96) |
| Τιμή p ^β | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Ποσοστό συμμετεχόντων που πέτυχαν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 50 x 10⁹/l την ημέρα της επέμβασης | | | | |
| Ανταποκρινόμενοι ασθενείς 95% CI ^a | 21% (7, 34) | 88% (80, 96) | 39% (23, 56) | 93% (87, 100) |
| Τιμή p ^β | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Μεταβολή του αριθμού αιμοπεταλίων από την τιμή αναφοράς έως την ημέρα της επέμβασης | | | | |
| Μέση τιμή (σ) x 10 ⁹ /l | 1,0 (9,3) | 37,1 (27,4) | 5,9 (14,9) | 44,9 (33,0) |
| Διάμεση τιμή x 10 ⁹ /l | 0,0 | 33,0 | 3,3 | 41,3 |
| Τιμή p ^γ | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| α) Αμφίπλευρο διάστημα εμπιστοσύνης 95% με βάση προσέγγιση κανονικής κατανομής. | | | | |
| β) Έλεγχος Cochran-Mantel-Haenszel. | | | | |
| γ) Έλεγχος αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon. | | | | |

Μια μετρούμενη αύξηση του αριθμού αιμοπεταλίων με τον χρόνο παρατηρήθηκε και στις δύο ομάδες θεραπείας με αβατρομβοπάγη, η οποία άρχισε την ημέρα 4 μετά τη χορήγηση της δόσης, παρουσίασε κορυφή την ημέρα 10-13 και επέστρεψε σε τιμές κοντά στην τιμή αναφοράς έως την ημέρα 35 (εικόνα 1). Ο μέσος αριθμός αιμοπεταλίων παρέμεινε μεγαλύτερος ή ίσος των $50 \times 10^9/l$ την ημέρα 17 (επίσκεψη 5).

Εικόνα 1: Μέσος αριθμός αιμοπεταλίων (+/- τυπικό σφάλμα) ανά ημέρες από την αρχή της χορήγησης δόσης ανά κοόρτη τιμές αριθμού αιμοπεταλίων αναφοράς και ομάδα θεραπείας - συνενωμένα δεδομένα ADAPT-1 και ADAPT-2



Η αποτελεσματικότητα της αβατρομβοπάγης ήταν παρόμοια στις διάφορες υποομάδες για τον συνενωμένο πληθυσμό των μελετών φάσης 3 (ADAPT-1 και ADAPT-2). Ο αριθμός συμμετεχόντων που δεν χρειάστηκαν μετάγγιση αιμοπεταλίων ή επέμβαση διάσωσης για αιμορραγία ήταν γενικά παρόμοιος σε όλες τις διάφορες υποομάδες.

Μελέτες στη χρόνια άνοση θρομβοπενία

Η αποτελεσματικότητα του Dortelet σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία αξιολογήθηκε σε μια Φάσης 3, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή (Μελέτη 302). Οι ασθενείς είχαν προγενέστερα λάβει μία ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες για χρόνια άνοση θρομβοπενία και είχαν μέσο όρο αριθμών αιμοπεταλίων προκαταρκτικού ελέγχου και τιμής αναφοράς $< 30 \times 10^9/l$. Οι ασθενείς στρωματοποιήθηκαν κεντρικά με βάση την κατάσταση σπληνεκτομής, τον αριθμό αιμοπεταλίων τιμής αναφοράς (≤ 15 ή $> 15 \times 10^9/l$) και τη χρήση συγχορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής για χρόνια άνοση θρομβοπενία και, στη συνέχεια, τυχαιοποιήθηκαν (2:1) για να λάβουν είτε αβατρομβοπάγη είτε εικονικό φάρμακο για 6 μήνες. Οι ασθενείς έλαβαν δόση έναρξης 20 mg μία φορά την ημέρα, με επακόλουθη τιτλοποίηση των δόσεων με βάση την απόκριση των αιμοπεταλίων.

Επιπλέον, οι ασθενείς μπορούσαν να μειώσουν βαθμιαία τα συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα για ITP και να λάβουν θεραπείες διάσωσης σύμφωνα με το τοπικό πρότυπο περίθαλψης. Πάνω από το

ήμισυ όλων των ασθενών σε κάθε ομάδα θεραπείας είχαν ≥ 3 προηγούμενες θεραπείες για ΙΤΡ, ενώ το 29% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο και το 34% των ασθενών σε αβατρομβοπάγη είχαν προηγούμενη σπληνεκτομή.

Σαράντα εννέα ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν, 32 σε αβατρομβοπάγη και 17 σε εικονικό φάρμακο, με παρόμοιους μέσους [SD] αριθμούς αιμοπεταλίων τιμής αναφοράς στις 2 ομάδες θεραπείας ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ και $12,7 [7,8] \times 10^9/l$, αντίστοιχα). Η διάμεση ηλικία ήταν 44 έτη, 63% ήταν γυναίκες και 94% ήταν λευκοί, 4% ασιάτες και 2% μαύροι. Ένα σύνολο 8,2% των ασθενών ήταν ηλικίας ≥ 65 ετών και κανένας ασθενής δεν ήταν ηλικίας ≥ 75 ετών. Η διάμεση διάρκεια έκθεσης ήταν 26 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν αβατρομβοπάγη και 6 εβδομάδες για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας σε αυτήν τη δοκιμή ήταν ο αθροιστικός αριθμός εβδομάδων στις οποίες ο αριθμός αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας 6 μηνών σε απουσία θεραπείας διάσωσης. Οι ασθενείς που έλαβαν αβατρομβοπάγη είχαν μεγαλύτερη διάρκεια αριθμών αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ σε απουσία θεραπείας διάσωσης από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση τιμή 12,4 [0, 25] έναντι 0 [0, 2] εβδομάδες, αντίστοιχα, $p < 0,0001$) (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων απόκρισης αιμοπεταλίων – Μελέτη 302

| Κύρια έκβαση αποτελεσματικότητας | Αβατρομβοπάγη (n = 32) | Εικονικό φάρμακο (n = 17) |
|--|---------------------------|------------------------------|
| Αθροιστικός αριθμός εβδομάδων με απόκριση αιμοπεταλίων* | | |
| Μέση τιμή (SD) | 12,0 (8,75) | 0,1 (0,49) |
| Διάμεση τιμή | 12,4 | 0,0 |
| Ελάχ., Μέγ. | 0, 25 | 0, 2 |
| Τιμή p ελέγχου αθροίσματος διατάξεων του Wilcoxon | < 0,0001 | |

* Ο αθροιστικός αριθμός εβδομάδων απόκρισης αιμοπεταλίων ορίζεται ως οι συνολικοί αριθμοί εβδομάδων στις οποίες ο αριθμός αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια 6 μηνών θεραπείας σε απουσία θεραπείας διάσωσης.

Επιπλέον, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα θεραπείας με αβατρομβοπάγη είχαν αριθμούς αιμοπεταλίων $\geq 50 \times 10^9/l$ κατά την Ημέρα 8 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (21/32· 66% έναντι 0/17· 0,0%, αντίστοιχα· 95% CI (47, 86)· $p < 0,0001$). Παρ' ότι λίγοι συμμετέχοντες λάμβαναν συγχρηγούμενες φαρμακευτικές αγωγές για ΙΤΡ στη γραμμή αναφοράς, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών στην ομάδα θεραπείας με αβατρομβοπάγη είχαν μείωση στη χρήση συγχρηγούμενων φαρμακευτικών αγωγών για ΙΤΡ από τη γραμμή αναφοράς σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (5/15· 33% έναντι 0/7· 0,0%, αντίστοιχα· 95% CI (12, 62)· $p = 0,1348$).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Dortelet σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη δευτεροπαθή σε ηπατική νόσο θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Τα προφίλ συγκέντρωσης πλάσματος-χρόνου μετά από χορήγηση αβατρομβοπάγης από στόματος χαρακτηρίζονταν από μικρή χρονική υστέρηση (0,5 - 0,75 ωρών) με μέγιστη έκθεση 6 - 8 ώρες μετά τη δόση. Σε μια μελέτη φαρμακοκινητικής πολλαπλών δόσεων σε υγιείς εθελοντές, η σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως την ημέρα 5 της χορήγησης της δόσης. Τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ανοικτής επισήμανσης, διασταυρούμενης μετάβασης, πανομοιότυπου σχεδιασμού πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς συμμετέχοντες, προκειμένου να αξιολογηθούν οι επιπτώσεις της

τροφής υψηλής και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά στη διακύμανση της βιοδιαθεσιμότητας και της φαρμακοκινητικής της αβατρομβοπάγης. Η χορήγηση με οποιονδήποτε εκ των δύο τύπων τροφής δεν είχε κλινικά σημαντικές επιπτώσεις στον ρυθμό (C_{max}) ή στην έκταση (AUC) της έκθεσης στην αβατρομβοπάγη. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική μείωση (κατά περίπου 50%) στη διακύμανση των AUC και C_{max} της αβατρομβοπάγης μεταξύ συμμετεχόντων και για τον ίδιο συμμετέχοντα, όταν χορηγήθηκε με τροφή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.5).

Αλληλεπίδραση με τροφές

Η συγχορήγηση της αβατρομβοπάγης με τροφή είτε υψηλής είτε χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά δεν είχε ως αποτέλεσμα κλινικά σημαντικές μεταβολές στον ρυθμό ή στην έκταση της απορρόφησης της αβατρομβοπάγης. Ωστόσο, η χορήγηση της αβατρομβοπάγης με τροφή τόσο υψηλής όσο και χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά μείωσε τη φαρμακοκινητική διακύμανση της αβατρομβοπάγης μεταξύ συμμετεχόντων και για τον ίδιο συμμετέχοντα κατά 50% περίπου. Συνεπώς, συνιστάται η αβατρομβοπάγη να χορηγείται με τροφή (βλ. παράγραφο 4.2).

Κατανομή

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι η αβατρομβοπάγη προσδέεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος (> 96%). Ο φαινόμενος όγκος κατανομής της αβατρομβοπάγης σε ασθενείς με θρομβοπενία και χρόνια ηπατική νόσο με βάση πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής είναι περίπου 180 l και ο φαινόμενος όγκος κατανομής με ασθενείς με χρόνια άνοση θρομβοπενία είναι περίπου 235 l, υποδεικνύοντας ότι η αβατρομβοπάγη κατανέμεται εκτενώς.

Βιομετασχηματισμός

Ο οξειδωτικός μεταβολισμός της αβατρομβοπάγης μεσολαβείται κυρίως από τα CYP2C9 και CYP3A4. Η αβατρομβοπάγη αποτελεί υπόστρωμα για την μεσολαβούμενη από την p-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp) μεταφορά, παρόλο που δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές διαφορές στις αυξήσεις του αριθμού των αιμοπεταλίων, όταν η αβατρομβοπάγη χορηγείται με έναν ισχυρό αναστολέα της P-gp. Με βάση μελέτες *in vitro*, δεν αναμένεται άλλες πρωτεΐνες μεταφοράς (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 και OAT3) να παίζουν σημαντικό ρόλο στη διάθεση της αβατρομβοπάγης.

Πίνακας 7: Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις: Μεταβολές της φαρμακοκινητικής της αβατρομβοπάγης παρουσία συγχωρηγούμενου φαρμάκου

| Συγχωρηγούμενο φάρμακο* | Γεωμετρικός μέσος λόγος [90% CI] της φαρμακοκινητικής της αβατρομβοπάγης με/χωρίς συγχωρηγούμενο φάρμακο (καμία επίδραση = 1,00) | |
|--|--|----------------------|
| | AUC _{0-inf} | C _{max} |
| Ισχυρός αναστολέας του CYP3A | | |
| Ιτρακοναζόλη | 1,37 (1,10, 1,72) | 1,07 (0,86, 1,35) |
| Μέτριος αναστολέας των CYP3A και CYP2C9 | | |
| Φλουκοναζόλη | 2,16 (1,71, 2,72) | 1,17 (0,96, 1,42) |
| Μέτριος αναστολέας του CYP2C9 και ισχυρός επαγωγέας του CYP3A | | |
| Ριφαμπικίνη | 0,57 (0,47, 0,62) | 1,04 (0,88, 1,23) |
| Αναστολέας της P-gr | | |
| Κυκλοσπορίνη | 0,83 (0,65, 1,04) | 0,66 (0,54, 0,82) |
| Αναστολέας της P-gr και μέτριος αναστολέας του CYP3A | | |
| Βεραπαμίλη | 1,61 (1,21, 2,15) | 1,26 (0,96, 1,66) |

* στη σταθεροποιημένη κατάσταση, εκτός για την κυκλοσπορίνη, η οποία χορηγήθηκε ως μεμονωμένη δόση

Επίδραση της αβατρομβοπάγης

Η αβατρομβοπάγη δεν αναστέλλει τα CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 και CYP3A, δεν επάγει τα CYP1A, CYP2B6, CYP2C και CYP3A και επάγει ασθενώς τα CYP2C8 και CYP2C9 in vitro.

Η αβατρομβοπάγη αναστέλλει τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OAT) 1 και 3 και την πρωτεΐνη ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP), αλλά όχι το πολυπεπτίδιο μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1 και 1B3 και τον μεταφορέα οργανικών ανιόντων (OCT) 2 in vitro.

Επίδραση των πρωτεϊνών μεταφοράς

Η αβατρομβοπάγη αποτελεί υπόστρωμα για τη μεσολαβούμενη από την P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gr) μεταφορά (βλ. πίνακα 7). Η αβατρομβοπάγη αποτελεί υπόστρωμα για τα OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 και OAT3.

Αποβολή

Η κυριαρχούσα οδός απέκκρισης της αβατρομβοπάγης είναι μέσω των κοπράνων. Μετά από χορήγηση μεμονωμένης δόσης 20 mg ¹⁴C-αβατρομβοπάγης σε υγιείς άνδρες εθελοντές, το 88% της δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και το 6% στα ούρα. Από το 88% του σχετιζόμενου με το φάρμακο υλικού που ανακτήθηκε στα κόπρανα, το 77% ταυτοποιήθηκε ως μητρική ουσία (34%) και ως 4-υδροξυλιωμένος μεταβολίτης (44%). Δεν ανιχνεύθηκαν μεταβολίτες της αβατρομβοπάγης στο πλάσμα.

Η μέση ημιζωή (%CV) για την αποβολή της αβατρομβοπάγης από το πλάσμα είναι περίπου 19 ώρες (19%). Ο μέσος (%CV) της κάθαρσης της αβατρομβοπάγης εκτιμάται σε 6,9 l/ώρα (29%).

Γραμμικότητα

Η αβατρομβοπάγη επέδειξε ανάλογη της δόσης φαρμακοκινητική μετά από μεμονωμένες δόσεις από 10 mg (0,5 φορές τη χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση) έως 80 mg (1,3 φορές την υψηλότερη εγκεκριμένη δόση).

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων πλάσματος της αβατρομβοπάγης από κλινικές μελέτες με υγιείς συμμετέχοντες και ασθενείς με θρομβοπενία οφειλόμενη σε χρόνια ηπατική νόσο ή υγιείς συμμετέχοντες και ασθενείς με ΙΤΡ, που συμπεριέλαβαν 11% (84/787) και 4% (24/577) του πληθυσμού της μελέτης ηλικίας ≥ 65 ετών, αντίστοιχα, υπέδειξαν ότι οι εκθέσεις στην αβατρομβοπάγη δεν επηρεάζονται από την ηλικία (βλ. παράγραφο 4.2).

Φυλετικές ή εθνικές ομάδες

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής των συγκεντρώσεων πλάσματος της αβατρομβοπάγης από κλινικές μελέτες με υγιείς συμμετέχοντες, ασθενείς με θρομβοπενία οφειλόμενη σε χρόνια ηπατική νόσο και ασθενείς με ΙΤΡ υπέδειξαν ότι οι εκθέσεις στην αβατρομβοπάγη ήταν παρόμοιες σε όλες τις διαφορετικές φυλές που μελετήθηκαν.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μελέτες στον άνθρωπο κατέδειξαν ότι η νεφρική οδός δεν αποτελεί μείζον μονοπάτι αποβολής ούτε της αμετάβλητης αβατρομβοπάγης ούτε του μεταβολίτη της. Με βάση το γνωστό μεταβολικό προφίλ της αβατρομβοπάγης και το γεγονός ότι μόνο 6% της δόσης αποβάλλεται στα ούρα, η πιθανότητα επιδράσεων της νεφρικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική της αβατρομβοπάγης θεωρείται πολύ χαμηλή (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.8).

Η πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής της αβατρομβοπάγης σε υγιείς συμμετέχοντες και συμμετέχοντες με θρομβοπενία οφειλόμενη σε χρόνια ηπατική νόσο υπέδειξαν παρόμοιες εκθέσεις μεταξύ υγιών συμμετεχόντων και συμμετεχόντων με ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} \geq 30 \text{ ml/min}$, Cockcroft-Gault).

Η φαρμακοκινητική και η φαρμακοδυναμική της αβατρομβοπάγης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία ($\text{CrCL} < 30 \text{ ml/min}$, Cockcroft-Gault), συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που χρειάζονται αιμοδιύλιση.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής αξιολόγησε της εκθέσεις πλάσματος στην αβατρομβοπάγη σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία με βάση τις βαθμολογίες κατά το μοντέλο ηπατικής νόσου τελικού σταδίου (MELD) και τις βαθμολογίες κατά Child-Turcotte-Pugh. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στις εκθέσεις στην αβατρομβοπάγη μεταξύ ασθενών με βαθμολογίες Child-Turcotte-Pugh (εύρους = 5 έως 12) ή MELD (εύρους = 4 έως 23) και υγιών συμμετεχόντων. Η έκθεση πλάσματος στην αβατρομβοπάγη ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο δευτεροπαθή σε ιική ηπατίτιδα ($n = 242$), μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα ($n = 45$) και αλκοολική ηπατοπάθεια ($n = 49$) στις βασικές μελέτες φάσης 3 και επίσης συγκρίσιμη με αυτή σε υγιείς συμμετέχοντες ($n = 391$). Λόγω των περιορισμένων διαθέσιμων πληροφοριών, η αβατρομβοπάγη θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς κατηγορίας C κατά Child-Pugh, μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερσκελίζει τους αναμενόμενους κινδύνους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Η αβατρομβοπάγη δεν διεγείρει την παραγωγή αιμοπεταλίων σε μύες, επίμυες, πιθήκους ή σκύλους λόγω της μοναδικής ειδικότητας του υποδοχέα TPO. Συνεπώς, τα δεδομένα από τις μελέτες σε ζώα δεν αποτελούν πλήρες μοντέλο για τις δυνητικές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τις αυξήσεις του αριθμού αιμοπεταλίων λόγω της αβατρομβοπάγης στον άνθρωπο.

Επιπτώσεις σε μη κλινικές μελέτες παρατηρήθηκαν μόνο σε έκθεση στο φάρμακο που θεωρήθηκε ότι ήταν αρκετά πάνω από το ανώτατο όριο έκθεσης του ανθρώπου, παρουσιάζοντας μικρή σχέση με την κλινική χρήση. Η κύρια τοξικότητα της αβατρομβοπάγης σε βασικές μελέτες επαναλαμβανόμενης δόσης ήταν στο στομάχι, σε υψηλές δόσεις με επαρκές περιθώριο ασφάλειας, όταν συγκρίνονται με την έκθεση στη μέγιστη συνιστώμενη για τον άνθρωπο δόση. Αυτές οι ενέργειες ήταν αναστρέψιμες ακόμα και στις μελέτες χρόνιας τοξικότητας.

Καρκινογένεση

Σε διετείς μελέτες καρκινογένεσης σε μύες και επίμυες, γαστρικοί όγκοι (καρκινοειδή) των νευροενδοκρινικών κυττάρων (αργυρόφιλων κυττάρων, κυττάρων ECL) εμφανίστηκαν στο στομάχι σε υψηλές δόσεις. Θεωρήθηκε ότι τα γαστρικά καρκινοειδή οφείλονταν πιθανώς στην παρατεταμένη υπεργαστραιμία που παρατηρήθηκε στις μελέτες τοξικότητας. Τα γαστρικά καρκινοειδή που σχετίζονται με υπεργαστραιμία σε τροφικά θεωρούνται γενικά χαμηλού κινδύνου ή συνάφειας για τον άνθρωπο.

Η αβατρομβοπάγη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος σε μια *in vitro* δοκιμασία αναστροφής μετάλλαξης σε βακτήρια (AMES) ή κλαστογόνος σε μια *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών ή σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνων μυελού των οστών επιμύων.

Τοξικολογία ή/και φαρμακολογία σε ζώα

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων 4 ή περισσότερων εβδομάδων, παρατηρήθηκαν γαστρικές βλάβες που σχετίζονταν με τη θεραπεία σε μύες, επίμυες, και κυναμολγούς πιθήκους. Σε αυτά τα είδη, η αβατρομβοπάγη συσχετίστηκε με ιστοπαθολογικές μεταβολές στον βλεννογόνο του θόλου του αδενώδους στομάχου, χαρακτηριζόμενες από εκφύλιση του αδενώδους επιθηλίου με μείωση των ώριμων τοιχωματικών κυττάρων. Αυτή η ενέργεια δεν συσχετίστηκε με φλεγμονώδη απόκριση ή οποιαδήποτε ένδειξη διάβρωσης ή σχηματισμού έλκους. Η βαρύτητα των γαστρικών βλαβών εξαρτώνταν από τη δόση και τη διάρκεια της χορήγησης αβατρομβοπάγης και επέδειξε σαφή τάση προς αναστρεψιμότητα κατά τη περίοδο αποκατάστασης. Οι εκθέσεις (AUC) σε δόσεις που δεν έδειξαν γαστρικές βλάβες σε όλα τα είδη ήταν 3 έως 33 φορές υψηλότερες των εκθέσεων στον άνθρωπο στη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD).

Τοξικότητα για την αναπαραγωγή και την ανάπτυξη

Η αβατρομβοπάγη δεν επηρέασε τη γονιμότητα ή την πρόιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη σε αρσενικούς επίμυες σε εκθέσεις 22πλάσιες ή σε θηλυκούς επίμυες σε εκθέσεις 114πλάσιες της AUC που παρατηρείται σε ασθενείς στη συνιστώμενη δόση των 60 mg μία φορά την ημέρα.

Απέκκριση στο γάλα

Η αβατρομβοπάγη ανιχνεύθηκε στο γάλα γαλουχούντων επιμύων μετά από χορήγηση από στόματος ραδιοεπισημασμένης αβατρομβοπάγης. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της αβατρομβοπάγης στο γάλα ήταν παρόμοιες με αυτές στο πλάσμα με λόγο έκθεσης στην σχετιζόμενη με την αβατρομβοπάγη ραδιενέργεια (στο γάλα προς το πλάσμα) 0,94.

Νεανικές μελέτες σε ζώα

Σε μια μελέτη νεανικής τοξικότητας 10 εβδομάδων σε αρουραίους, η αβατρομβοπάγη χορηγήθηκε σε δόσεις που κυμαίνονταν από 20 έως 300 mg/kg/ημέρα. Δεν υπήρξε θνησιμότητα ή κλινικά σημεία σχετιζόμενα με το αντικείμενο δοκιμής σε δόσεις έως και 300 mg/kg/ημέρα. Στον στόμαχο, δοσοεξαρτώμενη εκφύλιση, αναγεννητική υπερπλασία και ατροφία του αδενικού επιθηλίου εμφανίστηκαν στα 100 και 300 mg/kg/ημέρα· οι εκθέσεις στα 100 mg/kg/ημέρα σε αρσενικούς αρουραίους ήταν 14 φορές την AUC σε ασθενείς στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 60 mg μία φορά την ημέρα. Η αβατρομβοπάγη δεν προκάλεσε γαστρικές μεταβολές σε αρσενικούς νεαρούς αρουραίους σε εκθέσεις 7 φορές την AUC που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στη μέγιστη συνιστώμενη δόση των 60 mg μία φορά την ημέρα. Αυξημένη επίπτωση εστιακής μετάλλωσης υποβάθρου παρατηρήθηκε επίσης στους νεφρούς των θηλυκών στα 300 mg/kg/ημέρα (η έκθεση των θηλυκών αρουραίων ήταν 50 φορές την ανθρώπινη έκθεση με βάση την AUC στην ημερήσια δόση των 60 mg).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Μονοϋδρική λακτόζη

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (E460(i))

Κροσποβιδόνη τύπου Β (E1202)

Κολλοειδές άνυδρο πυρίτιο (E551)

Στεατικό μαγνήσιο (E470b)

Υμένιο επικάλυψης

Πολυ(βινυλική αλκοόλη) (E1203)

Τάλκης (E553b)

Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 (E1521)

Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη (φύλλο αλουμινίου επικαλυμμένο με πολυαμίδιο και πολυβινυλοχλωρίδιο με φύλλο αλουμινίου και τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου διαρυσγνύμενο με ώθηση) που περιέχει είτε 10 είτε 15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. Κάθε κουτί περιέχει μία κυψέλη των 10 ή 15 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ή δύο κυψέλες των 15 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Σουηδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

EU/1/19/1373/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 20 Ιουνίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ιρλανδία

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Dorpelet 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
αβατρομβοπάγη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική αβατρομβοπάγη, ισοδύναμη με 20 mg αβατρομβοπάγης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
15 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης, πριν από τη χρήση.
Από στόματος χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)

ΚΥΨΕΛΗ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Doptelet 20 mg δισκία
αβατρομβοπάγη

2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Doptelet 20 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία αβατρομβοπάγη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Doptelet και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Doptelet
3. Πώς να πάρετε το Doptelet
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Doptelet
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Doptelet και ποια είναι η χρήση του

Το Doptelet περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται αβατρομβοπάγη. Ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται αγωνιστές του υποδοχέα της θρομβοποιητίνης.

Το Doptelet χρησιμοποιείται σε ενήλικες με χρόνια ηπατική νόσο για τη θεραπεία του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων (που ονομάζεται θρομβοπενία) πριν υποβληθούν σε μια ιατρική επέμβαση στην οποία υφίσταται κίνδυνος αιμορραγίας.

Το Doptelet χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων με χαμηλούς αριθμούς αιμοπεταλίων λόγω πρωτογενούς χρόνιας άνοσης θρομβοπενίας (ITP) όταν μια προηγούμενη θεραπεία για ITP (όπως κορτικοστεροειδή ή ανοσοσφαιρίνες) δεν έχει λειτουργήσει ικανοποιητικά.

Το Doptelet λειτουργεί συμβάλλοντας στην αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων στο αίμα. Τα αιμοπετάλια είναι κύτταρα του αίματος που βοηθούν στην πήξη του αίματος και, έτσι, μειώνουν ή αποτρέπουν την αιμορραγία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Doptelet

Μην πάρετε το Doptelet

- σε περίπτωση αλλεργίας στην αβατρομβοπάγη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6). Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Doptelet.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, πριν πάρετε το Dortelet:

- εάν διατρέχετε κίνδυνο θρόμβωσης στις φλέβες ή στις αρτηρίες σας, ή εάν μέλη της οικογένειάς σας έχουν παρουσιάσει θρόμβωση του αίματος.
- εάν έχετε μια άλλη πάθηση του αίματος γνωστή ως μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS): η λήψη του Dortelet μπορεί να επιδεινώσει το MDS.

Ενδέχεται να βρίσκεστε σε **υψηλότερο κίνδυνο θρόμβωσης** με αυξανόμενη ηλικία ή

- εάν χρειάστηκε να μείνετε στο κρεβάτι για μεγάλο χρονικό διάστημα,
- εάν πάσχετε από καρκίνο,
- εάν παίρνετε αντισυλληπτικό χάπι ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης,
- εάν υποβλήθηκατε πρόσφατα σε χειρουργική επέμβαση ή υποστήκατε τραυματισμό,
- εάν είστε πολύ υπέρβαρος,
- εάν καπνίζετε,
- εάν έχετε προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο.

Εάν κάποιο από τα παραπάνω ισχύει για εσάς, ή εάν έχετε αμφιβολίες, απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Dortelet.

Εξετάσεις αίματος για αριθμό αιμοπεταλίων

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Dortelet, ο αριθμός αιμοπεταλίων σας είναι πιθανό ότι θα μειωθεί όπως πριν τη θεραπεία ή ακόμα περισσότερο, με κίνδυνο αιμορραγίας. Αυτό μπορεί να συμβεί εντός ημερών. Ο αριθμός αιμοπεταλίων θα παρακολουθείται και ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας τις κατάλληλες προφυλάξεις.

Εξετάσεις για τον έλεγχο του μυελού των οστών

Σε άτομα που έχουν προβλήματα με τον μυελό των οστών, φάρμακα όπως το Dortelet θα μπορούσαν να επιδεινώσουν τα προβλήματα. Σημεία μεταβολών του μυελού των οστών μπορεί να εμφανιστούν ως μη φυσιολογικά αποτελέσματα στις εξετάσεις αίματος. Ο γιατρός σας μπορεί επίσης να πραγματοποιήσει εξέταση για τον απευθείας έλεγχο του μυελού των οστών σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Dortelet.

Παιδιά και έφηβοι

Μη δώσετε το Dortelet σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα δεν είναι γνωστές.

Άλλα φάρμακα και Dortelet

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας, εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Εάν παίρνετε άλλα φάρμακα για ITP, ενδέχεται να χρειαστεί να πάρετε χαμηλότερη δόση ή να σταματήσετε να τα παίρνετε ενόσω παίρνετε το Dortelet.

Κόηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Το Dortelet δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη και σε γυναίκες που μπορούν να αποκτήσουν παιδιά και δεν χρησιμοποιούν αντισύλληψη.

Εάν θηλάζετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας, πριν πάρετε το Dortelet. Αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα. Ο γιατρός σας θα σας βοηθήσει να αποφασίσετε εάν το όφελος του θηλασμού υπερσκελίζει τυχόν δυνατούς κινδύνους για το μωρό σας, ενώ θηλάζετε.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Dortelet δεν αναμένεται να επηρεάσει την ικανότητά σας για οδήγηση, ποδηλασία ή χειρισμό εργαλείων ή μηχανημάτων.

Το Dortelet περιέχει λακτόζη

Το Dortelet περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

3. Πώς να πάρετε το Dortelet

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν έχετε χρόνια ηπατική νόσο και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων, θα πρέπει να είναι προγραμματισμένο να υποβληθείτε στην επέμβασή σας 5 έως 8 ημέρες μετά την τελευταία δόση του Dortelet.

Εάν έχετε χρόνια άνοση θρομβοπενία, ο γιατρός σας θα σας πει πόσο Dortelet να παίρνετε και πόσο συχνά να το παίρνετε.

Πόσο να πάρετε

Εάν έχετε χρόνια ηπατική νόσο και είναι προγραμματισμένο να υποβληθείτε σε επεμβατική διαδικασία

- Το Dortelet διατίθεται σε δισκία 20 mg. Η συνήθης συνιστώμενη δόση είναι είτε 40 mg (2 δισκία) είτε 60 mg (3 δισκία) κάθε ημέρα για 5 διαδοχικές ημέρες.
- Η δόση σας θα εξαρτηθεί από τον αριθμό αιμοπεταλίων σας.
- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσα δισκία να πάρετε και πότε να τα πάρετε.

Εάν έχετε χρόνια άνοση θρομβοπενία

- Η συνήθης συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 20 mg (1 δισκίο) την ημέρα. Εάν παίρνετε ορισμένα άλλα φάρμακα, ενδέχεται να χρειαστείτε διαφορετική δόση έναρξης.
- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσα δισκία να πάρετε και πότε να τα πάρετε.
- Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τον αριθμό αιμοπεταλίων σας τακτικά και θα προσαρμόζει τη δόση σας όπως απαιτείται.

Λήψη αυτού του φαρμάκου

- Καταπίνετε τα δισκία ολόκληρα και να τα παίρνετε με τροφή, την ίδια ώρα κάθε ημέρας που παίρνετε το Dortelet.

Εάν έχετε χρόνια ηπατική νόσο και χαμηλό αριθμό αιμοπεταλίων

- Αρχίστε να παίρνετε το Dortelet 10 έως 13 ημέρες πριν από την προγραμματισμένη σας ιατρική επέμβαση.
- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσα δισκία να πάρετε και πότε να τα πάρετε.

Εάν έχετε χρόνια άνοση θρομβοπενία

- Ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας θα σας πει πόσα δισκία να πάρετε και πότε να τα πάρετε.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Dortelet από την κανονική

- Ενημερώστε έναν γιατρό ή φαρμακοποιό αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Dortelet

- Πάρτε τη δόση που παραλείφθηκε αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Κατόπιν, πάρτε την επόμενη δόση σας τη συνηθισμένη ώρα.
- Μην πάρετε διπλή δόση, για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Doptelet

Συνεχίστε να παίρνετε το Doptelet για όσο σας πει ο γιατρός σας. Μη σταματήσετε να παίρνετε το Doptelet, έως ότου ο γιατρός σας να σας πει να το κάνετε.

Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, εάν παρατηρήσετε κάποια από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη θεραπεία με το Doptelet σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο:

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- αίσθηση κούρασης

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- χαμηλός αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- θρόμβος αίματος στην πυλαία φλέβα (αιμοφόρο αγγείο που μεταφέρει το αίμα από το έντερο στο συκώτι), ο οποίος ενδέχεται να επιφέρει πόνο στο πάνω μέρος της κοιλιακής χώρας ή οίδημα
- οστικό άλγος
- μυϊκοί πόνοι
- πυρετός

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου διογκωμένου προσώπου, διογκωμένης γλώσσας, και δερματικές αλλαγές όπως εξάνθημα και κνησμός

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί ως σχετιζόμενες με τη θεραπεία με το Doptelet σε ενήλικες ασθενείς με πρωτογενή χρόνια άνοση θρομβοπενία:

Πολύ συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- αίσθημα κόπωσης
- κεφαλαλγία

Συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)

- πόνος στην πλάτη, μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις, πόνος στα χέρια ή τα πόδια
- δυσφορία ή πόνος στα οστά, τους μύες, τους συνδέσμους, τους τένοντες και τα νεύρα
- αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), διάρροια, έμετος, κοιλιακό άλγος, αέρια στο πεπτικό σύστημα
- ζάλη, δυσφορία της κεφαλής, ημικρανία
- μειωμένη όρεξη
- αδυναμία
- αιμορραγίες από τη μύτη
- δερματικό εξάνθημα, κνησμός, ακμή, κόκκινες κηλίδες στο δέρμα
- αίσθημα μυρμηγκίασης, τσιμπήματος ή μουδιάσματος, που συχνά αποκαλείται «μυρμηγκιασμο»
- διογκωμένος σπλήνας
- δύσπνοια
- αυξημένη αρτηριακή πίεση
- τάση για μώλωπες ή αιμορραγία (χαμηλά αιμοπετάλια)

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος

- αυξημένα λιπίδια (χοληστερόλη, τριγλυκερίδια)
- αυξημένο ή μειωμένο σάκχαρο αίματος (γλυκόζη)
- αυξημένο ηπατικό ένζυμο (αλανινική αμινοτρανσφεράση)
- αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση
- αυξημένη γαστρίνη
- μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (αναιμία)
- αυξημένος ή μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων

Όχι συχνές (ενδέχεται να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)

- ερυθρότητα, οίδημα και πόνος μιας φλέβας που προκαλούνται από θρόμβο αίματος
- πόνος, οίδημα και ευαισθησία σε ένα από τα πόδια σας (συνήθως στη γάμπα) με θερμό δέρμα στην πάσχουσα περιοχή (σημάδια θρόμβου αίματος σε βαθιά φλέβα)
- θρόμβοι αίματος στις φλέβες που μεταφέρουν αίμα από τον εγκέφαλο
- στένωση των αιμοφόρων αγγείων (αγγειοσυστολή)
- ξαφνική δύσπνοια, ιδιαίτερα όταν συνοδεύεται από οξύ πόνο στον θώρακα ή/και γρήγορη αναπνοή, τα οποία μπορεί να αποτελούν σημάδια θρόμβου αίματος στους πνεύμονες
- απόφραξη ή στένωση της φλέβας που φέρνει αίμα στο ήπαρ
- εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο
- καρδιακή προσβολή
- ακανόνιστος καρδιακός παλμός
- αιμορροΐδες
- διαστολή των ορθικών αγγείων
- φλεγμονή (οίδημα) και λοίμωξη της μύτης, των παραρρινίων κόλπων, του λαιμού, των αμυγδαλών ή του μέσου ωτός (λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος)
- ουλές στον μυελό των οστών
- απώλεια νερού ή σωματικών υγρών (αφυδάτωση)
- αυξημένη όρεξη, πείνα
- συναισθηματική αστάθεια
- μη φυσιολογική σκέψη
- μεταβολές στην αίσθηση της γεύσης, της όσφρησης, της ακοής και της όρασης
- οφθαλμικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου ερεθισμού, δυσφορίας, κνησμού, οιδήματος, δακρύρροιας, ευαισθησίας στο φως, θολής όρασης, μειωμένης όρασης, απώλειας όρασης
- πόνος στο αυτί
- αυξημένη ευαισθησία στους καθημερινούς ήχους
- βήχας με αίμα
- ρινική συμφόρηση
- κοιλιακό άλγος, δυσφορία ή διάταση
- δυσκοιλιότητα
- ρέψιμο
- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- αίσθημα καύσου ή τσουξίματος στο στόμα
- μούδιασμα του στόματος, διογκωμένη γλώσσα, προβλήματα στη γλώσσα
- μούδιασμα
- τριχόπτωση
- πυώδη εξανθήματα
- ξηροδερμία
- σκούρες μοβ κηλίδες στο δέρμα (διαφυγή αίματος από τα αιμοφόρα αγγεία, μώλωπες)
- υπερβολική εφίδρωση
- μεταβολές στο χρώμα του δέρματος
- κνησμάδες εξάνθημα
- δερματικός ερεθισμός
- ανωμαλία σε άρθρωση
- μυϊκές κράμπες, μυϊκή αδυναμία

- αίμα στα ούρα
- βαριά έμμηνος ρύση
- πόνος στις θηλές
- θωρακικός πόνος
- πόνος
- οίδημα στα πόδια ή τα χέρια

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν στις εξετάσεις αίματος

- βακτήρια στο αίμα
- αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια
- μειωμένος σίδηρος στο αίμα
- αυξημένο ηπατικό ένζυμο (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση), μη φυσιολογικές ηπατικές εξετάσεις

Μη γνωστές (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- αλλεργικές αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου διογκωμένου προσώπου, διογκωμένης γλώσσας, και δερματικές αλλαγές όπως εξάνθημα και κνησμός

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Doptelet

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και σε κάθε κυψέλη μετά το «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Doptelet

- Η δραστική ουσία είναι η αβατρομβοπάγη. Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει μηλεϊνική αβατρομβοπάγη, ισοδύναμη με 20 mg αβατρομβοπάγης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:
Πυρήνας δισκίου: μονοϋδρική λακτόζη (βλ. Παράγραφο 2, «Το Doptelet περιέχει λακτόζη»), μικροκρυσταλλική κυτταρίνη [E 460(i)], κροσποβιδόνη τύπου Β [E1202], άνυδρη κολλοειδής πυριτία [E551], στεατικό μαγνήσιο [E470b].
Υμένιο επικάλυψης: πολυ(βινυλική αλκοόλη) [E1203], τάλκης [E553b], πολυαιθυλενογλυκόλη 3350 [E1521], διοξείδιο του τιτανίου [E171], κίτρινο οξείδιο του σιδήρου [E172].

Εμφάνιση του Dorletelet και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Dorletelet 20 mg είναι απαλού κίτρινου χρώματος, στρογγυλά, στρογγυλεμένα στην πάνω και κάτω πλευρά, επισημασμένα με την ένδειξη «AVA» τυπωμένη στη μία πλευρά και «20» στην άλλη πλευρά.

Τα δισκία διατίθενται σε κουτιά που περιέχουν μία ή δύο κυψέλες αλουμινίου. Κάθε κυψέλη περιέχει είτε 10 είτε 15 δισκία.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

Παρασκευαστής

Cilatus Manufacturing Services Limited
Regus House
Harcourt Centre
Harcourt Road
Dublin 2
D02 HW77
Ιρλανδία

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την αβατρομβοπάγη, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με αντιδράσεις υπερευαισθησίας από κλινική(ές) δοκιμή(ές) και αυθόρμητες αναφορές, η PRAC θεωρεί ότι μια αιτιώδης σχέση μεταξύ της αβατρομβοπάγης και υπερευαισθησίας αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων που περιέχουν αβατρομβοπάγη θα πρέπει να τροποποιηθούν αντίστοιχα.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την αβατρομβοπάγη, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) αβατρομβοπάγη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας.