

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doptelet 20 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera awatrombopag maleinianu w ilości odpowiadającej 20 mg awatrombopagu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 120,8 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana (tabletki).

Jasnożółte, okrągłe, obustronnie wypukłe, 7,6 mm tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „AVA” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Doptelet jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej małopłytkowości u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, którzy mają być poddani inwazyjnemu zabiegowi.

Produkt leczniczy Doptelet jest wskazany do stosowania w leczeniu przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej (ang. primary chronic immune thrombocytopenia, ITP) u dorosłych pacjentów opornych na inne metody leczenia (np. kortykosteroidy, immunoglobuliny).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie należy rozpocząć i prowadzić pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób hematologicznych. Produkt leczniczy Doptelet należy przyjmować o tej samej porze dnia (np. rano lub wieczorem) z pokarmem, w tym również w przypadku przyjmowania dawki rzadziej niż raz na dobę.

Przewlekła choroba wątroby

Przed podaniem produktu leczniczego Doptelet i w dniu zabiegu należy uzyskać liczbę płytek krwi, aby zapewnić odpowiedni wzrost liczby płytek krwi, bez nieoczekiwanego wysokiego wzrostu liczby płytek krwi w populacjach pacjentów określonych w punktach 4.4 i 4.5.

Zalecana dawka dobowa awatrombopagu zależy od liczby płytek krwi u pacjenta (patrz Tabela 1). Dawkowanie należy rozpocząć od 10 do 13 dni przed planowanym zabiegiem. Pacjent powinien być poddany zabiegowi od 5 do 8 dni po otrzymaniu ostatniej dawki awatrombopagu.

Tabela 1: Zalecana dawka dobowa awatrombopagu

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/L$)	Dawka podawana raz na dobę	Czas trwania leczenia
< 40	60 mg (trzy tabletki 20 mg)	5 dni
od ≥ 40 do < 50	40 mg (dwie tabletki 20 mg)	5 dni

Czas trwania leczenia

W związku z ograniczonymi informacjami nie należy przyjmować awatrombopagu dłużej niż przez 5 dni.

Pominięcie dawki

Jeśli dawka produktu leczniczego została pominięta, pacjent powinien przyjąć ją jak najszybciej. Nie należy stosować jednorazowo dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze następnego dnia.

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy stosować najmniejszą dawkę produktu leczniczego Doptelet potrzebną do uzyskania i utrzymania liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ koniecznej do zmniejszenia ryzyka krwawienia. Nie należy stosować awatrombopagu w celu normalizacji liczby płytek krwi. W badaniach klinicznych liczba płytek krwi ogólnie wzrastała w ciągu 1 tygodnia od rozpoczęcia stosowania awatrombopagu i zmniejszała się w okresie 1 do 2 tygodni po zaprzestaniu leczenia.

Schemat dawki początkowej

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Doptelet to 20 mg (1 tabletka) raz na dobę z pokarmem.

Monitorowanie i dostosowanie dawki

Po rozpoczęciu leczenia należy oceniać liczbę płytek krwi co najmniej raz na tydzień aż do uzyskania stabilnej liczby płytek krwi w zakresie $\geq 50 \times 10^9/L$ i $\leq 150 \times 10^9/L$. Podczas pierwszych tygodni leczenia należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień u pacjentów otrzymujących awatrombopag tylko raz lub dwa razy w tygodniu. Po dostosowaniu dawki w trakcie leczenia również należy monitorować liczbę płytek krwi dwa razy na tydzień.

Ze względu na potencjalne ryzyko wzrostu liczby płytek krwi powyżej $400 \times 10^9/L$ w ciągu pierwszych tygodni leczenia pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem wystąpienia jakichkolwiek objawów podmiotowych lub przedmiotowych nadpłytkowości. Po przywróceniu stabilnej liczby płytek krwi należy oznaczać liczbę płytek krwi co najmniej raz na miesiąc. Po zaprzestaniu stosowania awatrombopagu należy oznaczać liczbę płytek krwi raz na tydzień przez co najmniej 4 tygodnie.

Dostosowanie dawki (patrz tabela 2 i tabela 3) jest oparte na odpowiedzi liczby płytek krwi. Nie należy przekraczać dawki dobowej wynoszącej 40 mg (2 tabletki).

Tabela 2: Dostosowanie dawki awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Liczba płytek krwi ($\times 10^9/L$)	Dostosowanie dawki lub działanie
< 50 po co najmniej 2 tygodniach leczenia awatrombopagiem	<ul style="list-style-type: none"> • Zwiększyć o <i>jeden poziom dawki</i> zgodnie z tabelą 3. • Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
> 150 i ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć o <i>jeden poziom dawki</i> zgodnie z tabelą 3. • Odczekać 2 tygodnie, aby ocenić skutki tego schematu i wszelkie późniejsze dostosowania dawki.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwać podawanie awatrombopagu. • Zwiększyć częstość monitorowania liczby płytek krwi do dwóch razy w tygodniu. • Gdy liczba płytek krwi wynosi mniej niż $100 \times 10^9/L$, zmniejszyć o <i>jeden poziom dawki</i> zgodnie z tabelą 3 i wznowić leczenie.
< 50 po 4 tygodniach stosowania awatrombopagu 40 mg raz na dobę	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprząść leczenia awatrombopagiem.
> 250 po 2 tygodniach stosowania awatrombopagu 20 mg co tydzień	<ul style="list-style-type: none"> • Zaprząść leczenia awatrombopagiem.

Tabela 3: Poziomy dawki awatrombopagu w celu dostosowania dawki u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną

Dawka [‡]	Poziom dawki
40 mg raz na dobę	6
40 mg trzy razy w tygodniu <i>ORAZ</i> 20 mg w cztery pozostałe dni każdego tygodnia	5
20 mg raz na dobę*	4
20 mg trzy razy w tygodniu	3
20 mg dwa razy w tygodniu <i>LUB</i> 40 mg raz w tygodniu	2
20 mg raz w tygodniu	1

* Schemat dawki początkowej w przypadku wszystkich pacjentów z *wyjątkiem* przyjmujących leki *umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność* lub *umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5* lub samego CYP2C9.

[‡] Pacjenci przyjmujący awatrombopag rzadziej niż raz na dobę powinni przyjmować lek w sposób spójny z tygodnia na tydzień.

Poziom dawki 3: trzy nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek, środa i piątek

Poziom dawki 2: dwa nie następujące po sobie dni w tygodniu, np. poniedziałek i piątek

Poziom dawki 1: ten sam dzień w każdym tygodniu, np. poniedziałek

W przypadku pominięcia dawki pacjenci powinni przyjąć pominiętą dawkę awatrombopagu, jak tylko sobie o tym przypomną. Pacjenci nie powinni przyjmować dwóch dawek naraz w celu uzupełnienia pominiętej dawki i powinni przyjąć następną dawkę zgodnie z aktualnym schematem.

Awatrombopag można podawać dodatkowo do innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu ITP. W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu pierwotnej ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem i określenia, czy należy zmniejszyć dawkę któregośkolwiek z leków.

Zaprzestanie leczenia

Należy zaprzęść leczenia awatrombopagiem, jeśli liczba płytek krwi nie zwiększy się do $\geq 50 \times 10^9/L$ po 4 tygodniach podawania maksymalnej dawki 40 mg raz na dobę. Należy zaprzęść

leczenia produktem leczniczym Doptelet, jeśli liczba płytek krwi jest większa niż $250 \times 10^9/L$ po 2 tygodniach podawania dawki 20 mg raz w tygodniu.

Zalecane dawkowanie w przypadku jednoczesnego stosowania leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność lub umiarkowanych lub silnych podwójnych inhibitorów aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

Zalecane dawki początkowe awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną otrzymujących jednocześnie inne leki podsumowano w tabeli 4.

Tabela 4: Zalecana dawka początkowa awatrombopagu u pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną w zależności od jednocześnie stosowanych leków

Jednocześnie stosowane leki	Zalecana dawka początkowa
Leki umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujące aktywność CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. flukonazol)	20 mg (1 tabletki) trzy razy w tygodniu
Umiarkowane lub silne podwójne inhibitory aktywności CYP2C9 i CYP3A4/5 lub samego CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid)	40 mg (2 tabletki) raz na dobę

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat lub starszych nie jest konieczne dostosowanie dawki (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Awatrombopag nie jest wydalany przez nerki i dlatego u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagane dostosowanie dawki. Awatrombopagu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu leczniczego u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) lub z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Childa-Pugha).

Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji, nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik MELD > 24) (patrz punkt 4.4). Nie przewiduje się potrzeby wprowadzania zmiany dawki u tych pacjentów. Leczenie awatrombopagiem należy rozpoczynać u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Choroby współistniejące

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awatrombopagu u dorosłych pacjentów z przewlekłą ITP oraz ludzkim wirusem niedoboru odporności [HIV], wirusem zapalenia wątroby typu C [HCV] ani u osób ze stwierdzonym toczniem rumieniowatym układowym, ostrym zapaleniem wątroby, czynnym przewlekłym zapaleniem wątroby, marskością wątroby, chorobą limfoproliferacyjną, zaburzeniami mieloproliferacyjnymi, białaczką, mielodysplazją (MDS), współistniejącą chorobą nowotworową i poważną chorobą sercowo-naczyniową (np. zastoinowa niewydolność serca stopnia III/IV, migotanie przedsionków, stan po pomostowaniu tętnic wieńcowych lub implantacji stentu).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności awatrombopagu u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Polimorfizmy utraty funkcji cytochromu CYP2C9

U pacjentów z mutacjami CYP2C9*2 i CYP2C9*3 narażenie na awatrombopag może prowadzić do zwiększenia polimorfizmów utraty funkcji. Zdrowi uczestnicy (n = 2), którzy byli homozygotami pod względem tych mutacji (osoby słabo metabolizujące), wykazywali około 2-krotnie większe narażenie niż osoby z cytochromem CYP2C9 typu dzikiego.

Sposób podawania

Doptelet jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy przyjmować z pokarmem (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na awatrombopag lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Incydenty zakrzepowe/zatorowo-zakrzepowe

Wiadomo, że u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby występuje zwiększone ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Zakrzepicę żyły wrotnej zgłaszano z większą częstością u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby, u których liczba płytek krwi wynosiła $> 200 \times 10^9/L$, otrzymujących agonistę receptora trombopoetyny (patrz punkt 4.8). Wśród pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe (tętnicze lub żyłne) wystąpiły u 7% (9/128) pacjentów otrzymujących awatrombopag (patrz punkt 4.8).

Produktu leczniczego Doptelet nie badano u pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami zatorowo-zakrzepowymi. Należy rozważyć potencjalne zwiększone ryzyko zakrzepicy podczas podawania produktu leczniczego Doptelet pacjentom ze znanymi czynnikami ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej, w tym między innymi z genetycznymi chorobami sprzyjającymi zakrzepicy (czynnik V Leidena, protrombina 20210A, niedobór antytrombiny lub niedobór białka C lub S), zaawansowany wiek, pacjenci z przedłużonymi okresami unieruchomienia, nowotwory złośliwe, antykoncepcja i hormonalna terapia zastępcza, zabieg chirurgiczny/urazy, otyłość i palenie. Doptelet nie powinien być podawany pacjentom z przewlekłą chorobą wątroby lub przewlekłą małopłytkowością immunologiczną w celu normalizacji liczby płytek krwi.

Wydłużenie odstępu QTc w związku z jednocześnie stosowanymi lekami

W przypadku narażenia podobnego do osiąganego po dawkach 40 mg i 60 mg produkt leczniczy Doptelet nie wydłużał odstępu QT w istotnym klinicznie stopniu. Na podstawie analizy danych z połączonych badań klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby nie przewiduje się średniego efektu wydłużenia odstępu QTc > 20 ms w przypadku stosowania największego zalecanego schematu dawkowania terapeutycznego. Należy jednak zachować ostrożność, podając produkt leczniczy Doptelet jednocześnie z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9 lub z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności CYP2C9, ponieważ te leki mogą zwiększać narażenie na awatrombopag. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z polimorfizmami utraty funkcji cytochromu CYP2C9, ponieważ mogą one zwiększać narażenie na awatrombopag.

Nawrót małopłytkowości i krwawienia po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

Istnieje prawdopodobieństwo nawrotu małopłytkowości u pacjentów z ITP po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. Po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem u większości pacjentów liczba płytek krwi powraca do poziomu początkowego w ciągu 2 tygodni, co zwiększa ryzyko krwawienia,

a w niektórych przypadkach może prowadzić do krwawienia. Istnieje zwiększone ryzyko krwawienia, jeśli zaprzestanie się leczenia awatrombopagiem w obecności leków przeciwzakrzepowych lub przeciwplatek. Pacjentów należy ściśle monitorować pod kątem zmniejszenia liczby płytek krwi i podjąć odpowiednie działania medyczne, aby uniknąć krwawienia po zaprzestaniu leczenia awatrombopagiem. W przypadku zaprzestania leczenia awatrombopagiem zaleca się wznowienie leczenia ITP zgodnie z aktualnymi wytycznymi. Dodatkowe działania medyczne mogą obejmować zaprzestanie leczenia przeciwzakrzepowego i (lub) przeciwplatekowego, odwrócenie leczenia przeciwzakrzepowego lub wspomaganie płytek krwi.

Zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym

Przypuszcza się, że zwiększone stężenie retykuliny w szpiku kostnym jest wynikiem stymulacji receptora trombopoetyny (TPO), co prowadzi do zwiększenia liczby megakariocytów w szpiku kostnym, które mogą następnie uwalniać cytokiny. Na zwiększone stężenie retykuliny mogą wskazywać zmiany morfologiczne w komórkach krwi obwodowej i stan ten można wykryć na podstawie biopsji szpiku kostnego. Z tego względu przed i w trakcie leczenia awatrombopagiem zaleca się wykonanie badań w kierunku wykrycia nieprawidłowości morfologicznych komórek przy użyciu rozmazu krwi obwodowej i morfologii krwi.

W przypadku stwierdzenia utraty skuteczności i nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów należy zaprzestać leczenia awatrombopagiem, wykonać badanie lekarskie i rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego z odpowiednim barwieniem w kierunku retykuliny. Należy dokonać porównania z wcześniejszą biopsją szpiku kostnego, o ile jest dostępna. W przypadku utrzymania skuteczności, lecz stwierdzenia nieprawidłowego rozmazu krwi obwodowej u pacjentów, lekarz powinien postępować zgodnie z odpowiednią oceną kliniczną, w tym rozważyć wykonanie biopsji szpiku kostnego i ponownie ocenić stosunek korzyści do ryzyka stosowania awatrombopagu oraz wziąć pod uwagę alternatywne opcje leczenia ITP.

Progresja istniejącego zespołu mielodysplastycznego (MDS)

Nie określono skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Doptelet w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS. Nie należy stosować produktu leczniczego Doptelet poza badaniami klinicznymi w leczeniu małopłytkowości spowodowanej przez MDS.

Istnieje teoretyczna obawa, że agoniści receptora trombopoetyny (TPO-R) mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS. Agoniści TPO-R są czynnikami wzrostu, które prowadzą do ekspansji i różnicowania trombopoetycznych komórek progenitorowych oraz wytwarzania płytek krwi. TPO-R ulega ekspresji głównie na powierzchni komórek linii mieloidalnej. W związku z agonistami TPO-R istnieje obawa, że mogą stymulować progresję istniejących hematologicznych nowotworów złośliwych, takich jak MDS.

Rozpoznanie ITP u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku należy potwierdzić poprzez wykluczenie innych stanów klinicznych z występowaniem małopłytkowości, w szczególności należy wykluczyć rozpoznanie MDS. Należy rozważyć wykonanie aspiracji i biopsji szpiku kostnego w trakcie choroby i leczenia, szczególnie u pacjentów w wieku powyżej 60 lat, u osób z objawami ogólnoustrojowymi lub nieprawidłowymi oznakami, takimi jak zwiększenie liczby obwodowych komórek blastycznych.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Istnieją ograniczone informacje dotyczące stosowania awatrombopagu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa-Pugha, wynik MELD > 24). Leczenie awatrombopagiem należy rozpoczynać u takich pacjentów wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni otrzymywać wsparcie zgodne z praktyką kliniczną obejmujące ścisłą obserwację pacjentów w celu wykrycia wczesnych objawów

pogorszenia lub wystąpienia nowej encefalopatii wątrobowej, wodobrzusza oraz tendencji do zakrzepicy lub krwawienia poprzez monitorowanie zależnie od potrzeb prób wątrobowych, badań stosowanych w ocenie stanu krzepnięcia i poprzez obrazowanie układu wrotnego.

Pacjenci z chorobą wątroby z klasą C w skali Childa-Pugha, przyjmujący awatrombopag przed zabiegiem inwazyjnym, powinni być oceniani w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi.

Stosowanie u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym

Celem leczenia produktem leczniczym Doptelet jest zwiększenie liczby płytek krwi. Chociaż profil korzyści i ryzyka w przypadku zabiegów, które nie zostały wyraźnie uwzględnione w badaniach klinicznych jest prawdopodobnie porównywalny, to jednak nie określono skuteczności i bezpieczeństwa awatrombopagu w dużych operacjach, takich jak laparotomia, torakotomia, operacja na otwartym sercu, kraniotomia lub wycięcie narządów.

Ponowne leczenie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby poddawanych zabiegom inwazyjnym

Istnieją ograniczone informacje na temat stosowania awatrombopagu u pacjentów wcześniej narażonych na awatrombopag.

Jednoczesne podawanie z preparatami interferonu

Wiadomo, że preparaty interferonu zmniejszają liczbę płytek krwi i dlatego należy brać to pod uwagę podczas jednoczesnego podawania awatrombopagu z preparatami interferonu.

Laktoza

Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory P-gp

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z inhibitorami P-gp powodowało zmiany narażenia, które nie były klinicznie istotne. Nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Inhibitory aktywności CYP3A4/5 i CYP2C9

Jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. flukonazol) zwiększa narażenie na awatrombopag. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 zwiększa narażenie na awatrombopag.

Przewlekła choroba wątroby

Nie oczekuje się, aby zwiększenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia i nie zaleca się dostosowania dawki. Jednak należy tych pacjentów oceniać w dniu zabiegu pod kątem nieoczekiwanie wysokiego wzrostu liczby płytek krwi (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy zmniejszyć dawkę początkową awatrombopagu w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanym lub silnym podwójnym inhibitorem aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5

(patrz tabela 4 i punkt 4.2). Należy również rozważyć zmniejszenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących umiarkowany lub silny inhibitor aktywności cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie umiarkowanymi lub silnymi podwójnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub umiarkowanymi lub silnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę awatrombopagu (patrz tabela 2, tabela 3 i punkt 4.2).

Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9

Jednoczesne stosowanie leków umiarkowanie lub silnie podwójnie indukujących aktywność cytochromu CYP3A4/5 i CYP2C9 (np. ryfampicyna, enzalutamid) zmniejsza narażenie na awatrombopag i może powodować zmniejszenie wpływu leczenia na liczbę płytek krwi. Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie awatrombopagu z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 zmniejsza narażenie na awatrombopag.

Przewlekła choroba wątroby

Nie oczekuje się, aby zmniejszenie narażenia na awatrombopag miało klinicznie istotny wpływ na liczbę płytek krwi w związku z 5-dniowym czasem trwania leczenia. Nie zaleca się dostosowania dawki (patrz punkt 5.2).

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Należy zwiększyć dawkę początkową produktu leczniczego Doptelet w przypadku jednoczesnego stosowania z lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 (patrz tabela 4 i punkt 4.2). Należy również rozważyć zwiększenie dawki początkowej w przypadku pacjentów otrzymujących lek umiarkowanie lub silnie indukujący aktywność cytochromu CYP2C9.

U pacjentów rozpoczynających leczenie lekami umiarkowanie lub silnie podwójnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 i CYP3A4/5 lub lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi aktywność cytochromu CYP2C9 podczas przyjmowania awatrombopagu należy monitorować liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosowywać dawkę (patrz tabela 2, tabela 3 i punkt 4.2).

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ITP w skojarzeniu z awatrombopagiem w badaniach klinicznych obejmowały kortykosteroidy, danazol, dapsone i dożylną immunoglobulinę (IVIg). W razie podawania awatrombopagu w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu ITP należy monitorować liczbę płytek krwi w celu uniknięcia liczby płytek krwi poza zalecanym zakresem.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania awatrombopagu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach dotyczące szkodliwego wpływu na reprodukcję są niewystarczające (patrz punkt 5.3). Doptelet nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

Karmienie-piersią

Brak danych klinicznych dotyczących obecności awatrombopagu w mleku ludzkim, wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na produkcję mleka. Nie wiadomo, czy awatrombopag lub jego

metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Awatrombopag był obecny w mleku karmiących samic szczurów, patrz punkt 5.3. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Doptelet biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie badano wpływu awatrombopagu na płodność u ludzi i nie można wykluczyć ryzyka. W badaniach na zwierzętach awatrombopag nie wywierał wpływu na płodność samców i samic ani na wczesną embriogenezę u szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Doptelet nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Przewlekła choroba wątroby

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu oceniono w dwóch randomizowanych badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ADAPT-1 i ADAPT-2), w którym 430 pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i małopłytkowością otrzymywało awatrombopag (n = 274) lub placebo (= 156) i u których przeprowadzono jedną ocenę bezpieczeństwa po podaniu dawki.

Przewlekła małopłytkowość immunologiczna

Bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu oceniono w trzech badaniach kontrolowanych i jednym badaniu niekontrolowanym z udziałem 161 pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną. Zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z tych czterech badań obejmują 128 pacjentów narażonych na awatrombopag przez medianę czasu trwania wynoszącą 29 tygodni.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zostały podane zgodnie z preferowanym terminem i klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Częstość określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/100$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Populacja badania dotyczącego przewlekłej choroby wątroby

Klasyfikacja układów i narządów (terminologia MedDRA*)	Często	Niezbyt często	Nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Niedokrwistość	
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica żyły wrotnej	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból kości Ból mięśni	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Gorączka	

* Słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych (MedDRA) wersja 19.1.

Populacja badania dotyczącego przewlekłej pierwotnej małopłytkowości immunologicznej

Klasyfikacja układów i narządów terminologia MedDRA*	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Czyrak, septyczne zakrzepowe zapalenie żył, zakażenie górnych dróg oddechowych
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często	Zwłóknienie szpiku kostnego
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Często	Małopłytkowość, niedokrwistość, powiększenie śledziony
	Niezbyt często	Leukocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperlipidemia, zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	Odwodnienie, hipertrójglicydemia, zwiększenie apetytu, niedobór żelaza
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Wahania nastroju
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy, dyskomfort w głowie, migrena, parestezje
	Niezbyt często	Udar mózgowo-naczyniowy, zaburzenia poznawcze, zaburzenia smaku, niedoczulica, zaburzenia czucia, przemijający atak niedokrwienny
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Nieprawidłowe uczucie w oku, podrażnienie oka, świąd oka, obrzęk oka, nasilone łzawienie, dyskomfort w oku, światłowstręt, niedrożność tętnicy siatkówki, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Ból ucha, nadwrażliwość słuchowa
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Nadciśnienie tętnicze
	Niezbyt często	Zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żył szyjnych, skurcz naczyń
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Krwawienie z nosa, duszność
	Niezbyt często	Krwioplucie, przekrwienie błony śluzowej nosa, zatorowość płucna
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności, biegunka, wymioty, ból w nadbrzuszu, wzdęcia
	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, wzdęcie brzucha, ból w podbrzuszu, żylaki odbytu i odbytnicy, zaparcia, erukcja, refluks żołądkowo-przełykowy, ból języka, hemoroidy, parestezje w jamie ustnej, obrzęk języka, zaburzenia języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zakrzepica żyły wrotnej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka, trądzik, wybroczyny, świąd
	Niezbyt często	Łysienie, suchość skóry, siniak, nadmierna potliwość, zaburzenia pigmentacji, wysypka świądowa, krwotok skóry, podrażnienie skóry

Klasyfikacja układów i narządów terminologia MedDRA*	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból stawów, ból pleców, ból kończyn, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy
	Niezbyt często	Artropatia, dyskomfort kończyn, skurcze mięśni, osłabienie mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy w klatce piersiowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Niezbyt często	Krwimocz
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Niezbyt często	Krwotok miesięczkowy, ból sutków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Zmęczenie
	Często	Astenia
	Niezbyt często	Dyskomfort w klatce piersiowej, głód, ból, obrzęk obwodowy
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększone stężenie glukozy we krwi, zwiększenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia glukozy we krwi, zwiększenie stężenia trójglicerydów we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmniejszenie liczby płytek krwi, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie stężenia gastryny we krwi
	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, podwyższone ciśnienie krwi, nieregularne tętno, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

* Słownik terminów medycznych stosowany podczas czynności rejestracyjnych (MedDRA) wersja 19.1.

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Incydenty zakrzepowo-zatorowe

W badaniach klinicznych ADAPT-1 i ADAPT-2 z udziałem pacjentów z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby stwierdzono jeden przypadek zakrzepicy żyły wrotnej związanej z lekiem u pacjenta (n = 1/430), który został zgłoszony 14 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Doptelet. Ta reakcja niepożądana została oceniona jako nie-ciężka.

W czterech połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną incydenty zakrzepowo-zatorowe obserwowano u 7% (9/128) pacjentów. Jedynym incydemem zakrzepowo-zatorowym, który wystąpił u więcej niż 1 pacjenta, był udar mózgowo-naczyniowy, występujący u 1,6% (2/128).

Małopłytkowość po zaprzestaniu leczenia u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną

W 4 połączonych badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną, po zaprzestaniu leczenia obserwowano przemijające zmniejszenie liczby płytek krwi do poziomów niższych niż początkowe u 8,6% (11/128) pacjentów leczonych awatrombopagiem.

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości, w tym świąd, wysypka, obrzęk twarzy i obrzęk języka.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V**.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania awatrombopagu. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia przedawkowania należy przerwać podawanie produktu leczniczego Doptelet i dokładnie monitorować liczbę płytek krwi, ponieważ awatrombopag zwiększa liczbę płytek krwi w sposób zależny od dawki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwkrwotoczne, inne ogólnoustrojowe leki hemostatyczne, kod ATC: B02BX08

Mechanizm działania

Awatrombopag jest aktywnym po podaniu doustnym, drobnocząsteczkowym agonistą receptora trombopoetyny (TPO), który stymuluje proliferację i różnicowanie megakariocytów z komórek progenitorowych szpiku kostnego, powodując w konsekwencji zwiększoną produkcję płytek krwi. Awatrombopag nie konkuruje z TPO o wiązanie z receptorem TPO i wywiera działanie addytywne z TPO na produkcję płytek krwi.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania dotyczące przewlekłej choroby wątroby

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania awatrombopagu w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby i liczbą płytek krwi $< 50 \times 10^9/L$, u których zaplanowano przeprowadzenie zabiegu, badano w dwóch identycznie zaprojektowanych wielośrodkowych, randomizowanych badaniach III fazy, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną otrzymującą placebo (ADAPT-1 i ADAPT-2). W każdym badaniu pacjenci zostali przypisani do kohorty z małą początkową liczbą płytek krwi ($< 40 \times 10^9/L$) lub do kohorty z dużą początkową liczbą płytek krwi (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/L$) na podstawie liczby płytek krwi u pacjentów na początku badania. Pacjenci byli następnie randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej awatrombopag lub do grupy otrzymującej placebo.

Pacjenci w kohorcie z małą początkową liczbą płytek krwi otrzymywali 60 mg awatrombopagu lub identycznie wyglądające placebo raz na dobę przez 5 dni, natomiast pacjenci w kohorcie z dużą początkową liczbą płytek krwi otrzymywali 40 mg awatrombopagu lub identycznie wyglądające placebo raz na dobę przez 5 dni. U kwalifikujących się pacjentów zaplanowano przeprowadzenie zabiegu (zabiegi o małym ryzyku krwawienia, takie jak endoskopia i kolonoskopia [60,8%]; zabiegi o umiarkowanym ryzyku krwawienia, takie jak biopsja wątroby i chemoembolizacja w przypadku raka wątrobowokomórkowego [HCC] [17,2%] lub zabiegi o dużym ryzyku krwawienia, takie jak procedury dentystyczne i ablacja prądem o częstotliwości radiowej [22,1%]) w czasie od 5 do 8 dni po podaniu ostatniej dawki leku. Populacje pacjentów były podobne w zakresie kohort z małą i dużą początkową liczbą płytek krwi i obejmowały 66% mężczyzn i 35% kobiet; ze średnią wieku 58 lat i 61% rasy białej, 34% rasy azjatyckiej i 3% rasy czarnej. Łącznie 24,8% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, 4,6% ≥ 75 lat i jedynie 1 pacjent (0,2%) – w wieku ≥ 85 lat. Wyniki MELD pacjentów

obejmowały od < 10 (37,5%), od 10 do 14 (46,3%) i od > 14 do < 24 (16,2%) oraz obejmowały pacjentów z klasą A (56,4%), klasą B (38,1%) i klasa C (5,6%) w skali CTP.

W badaniu ADAPT-1 randomizacją objęto łącznie 231 pacjentów; 149 przydzielono pacjentów do grupy otrzymującej awatrombopag, a 82 pacjentów do grupy placebo. W kohorcie pacjentów z małą początkową liczbą płytek krwi średnia początkowa liczba płytek krwi w grupie leczonej awatrombopagiem wynosiła $31,1 \times 10^9/L$, a u pacjentów otrzymujących placebo – $30,7 \times 10^9/L$. W kohorcie pacjentów z dużą początkową liczbą płytek krwi, średnia początkowa liczba płytek krwi w grupie leczonej awatrombopagiem wynosiła $44,3 \times 10^9/L$, natomiast u pacjentów otrzymujących placebo wynosiła $44,9 \times 10^9/L$.

W badaniu ADAPT-2 randomizacją objęto łącznie 204 pacjentów; 128 pacjentów przydzielono do grupy otrzymującej awatrombopag, a 76 pacjentów do grupy placebo. W kohorcie pacjentów z małą początkową liczbą płytek krwi średnia początkowa liczba płytek krwi w grupie leczonej awatrombopagiem wynosiła $32,7 \times 10^9/L$, a u pacjentów otrzymujących placebo – $32,5 \times 10^9/L$. W kohorcie pacjentów z dużą początkową liczbą płytek krwi, średnia początkowa liczba płytek krwi w grupie leczonej awatrombopagiem wynosiła $44,3 \times 10^9/L$, a u pacjentów otrzymujących placebo – $44,5 \times 10^9/L$.

Pacjenci z odpowiedzią byli definiowani jako pacjenci, którzy nie wymagali przetoczenia płytek krwi ani żadnego zabiegu ratunkowego w przypadku krwotoku po randomizacji i do 7 dni po zaplanowanym zabiegu. Wyniki przedstawiono w Tabeli 5.

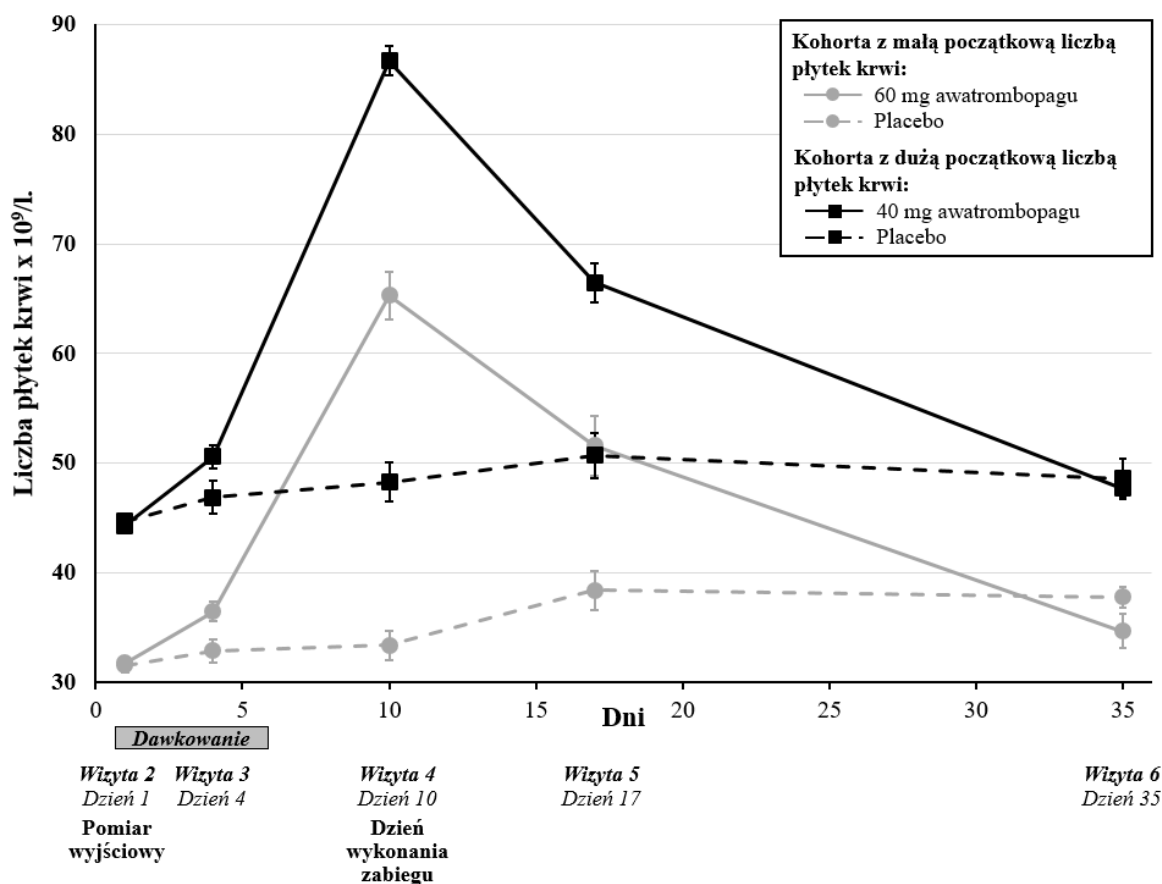
Tabela 5: Wyniki skuteczności według kohorty z początkową liczbą płytek krwi i grupy leczenia – ADAPT-1 i ADAPT-2

Mała początkowa liczba płytek krwi (< $40 \times 10^9/L$)				
Kategoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Awatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Awatrombopag 60 mg (n = 70)
Odsetek uczestników niewymagających przetoczenia płytek krwi lub zabiegu ratunkowego w związku z krwotokiem				
Pacjenci z odpowiedzią <i>95% przedział ufności^a</i>	23% (11, 35)	66% (56, 75)	35% (21, 49)	69% (58, 79)
Wartość P ^b	< 0,0001		0,0006	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/L$ w dniu wykonania zabiegu				
Pacjenci z odpowiedzią <i>95% przedział ufności^a</i>	4% (0, 10)	69% (59, 79)	7% (0, 15)	67% (56, 78)
Wartość P ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Zmiana w zakresie liczby płytek krwi od wartości początkowej do dnia zabiegu				
Średnia (SD) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediana $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
Wartość P ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Duża początkowa liczba płytek krwi (≥ 40 do $< 50 \times 10^9/L$)				
Kategoria	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Awatrombopa g 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Awatrombopa g 40 mg (n = 58)
Odsetek uczestników niewymagających przetoczenia płytek krwi lub zabiegu ratunkowego w związku z krwotokiem				
Pacjenci z odpowiedzią 95% przedział ufności ^a	38% (22, 55)	88% (80, 96)	33% (17, 49)	88% (80, 96)
Wartość P ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli liczbę płytek $\geq 50 \times 10^9/L$ w dniu wykonania zabiegu				
Pacjenci z odpowiedzią 95% przedział ufności ^a	21% (7, 34)	88% (80, 96)	39% (23, 56)	93% (87, 100)
Wartość P ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Zmiana w zakresie liczby płytek krwi od wartości początkowej do dnia zabiegu				
Średnia (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediana $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
Wartość P ^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Dwustronny 95% przedział ufności oparty na normalnym przybliżeniu.</p> <p>b Test Cochran-Mantel-Haenszela.</p> <p>c Test sumy stopni Wilcoxon.</p>				

W obu grupach leczenia otrzymujących awatrombopag obserwowano wymierne zwiększenie liczby płytek krwi w czasie, począwszy od 4. dnia po podaniu dawki, które było maksymalne w dniach 10.-13., a następnie powróciło do wartości zbliżonych do początkowych do 35. dnia (Ryc. 1); średnia liczba płytek krwi pozostała większa lub równa $50 \times 10^9/L$ w 17. dniu (wizyta 5.).

Ryc. 1: Średnia liczba płytek krwi (+/- błąd standardowy) według dni od rozpoczęcia podawania dawki i według kohorty początkowej liczby płytek krwi oraz według grupy leczenia połączonych badań ADAPT-1 i ADAPT-2



Skuteczność awatrombopagu była podobna w różnych podgrupach dla połączonej populacji badania III fazy (ADAPT-1 i ADAPT-2). Odsetek uczestników niewymagających przetoczenia płytek krwi ani żadnego zabiegu ratunkowego w związku z krwotokiem był zasadniczo podobny w różnych podgrupach.

Badania dotyczące przewlekłej małopłytkowości immunologicznej

Skuteczność produktu leczniczego Doptelet u dorosłych pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną oceniono w wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (Badanie 302). Pacjenci otrzymywali wcześniej jedną lub kilka terapii przewlekłej małopłytkowości immunologicznej i średnia liczba płytek krwi w badaniach przesiewowych oraz na początku badania wynosiła u nich $< 30 \times 10^9/L$. Pacjentów stratyfikowano centralnie według statusu splenektomii, początkowej liczby płytek krwi (≤ 15 lub $> 15 \times 10^9/L$) i jednoczesnego stosowania leków na przewlekłą małopłytkowość immunologiczną, a następnie randomizowano ich (2:1) do grupy otrzymującej awatrombopag lub placebo przez 6 miesięcy. Pacjenci otrzymywali jako dawkę początkową 20 mg raz na dobę, a następnie dostosowywano dawki w zależności od odpowiedzi płytek krwi.

Ponadto pacjenci mogli wycofać jednocześnie stosowane produkty lecznicze na ITP i otrzymać leczenie ratunkowe zgodnie z miejscowymi standardami opieki. Więcej niż połowa wszystkich pacjentów w każdej leczonej grupie otrzymywała wcześniej ≥ 3 terapie ITP, przy czym u 29% pacjentów przyjmujących placebo i u 34% pacjentów leczonych awatrombopagiem przeprowadzono wcześniej splenektomię.

Zrandomizowano czterdziestu dziewięciu pacjentów, 32 do leczenia awatrombopagiem i 17 do otrzymywania placebo, z podobną średnią [SD] początkową liczbą płytek krwi w 2 leczonych grupach

(odpowiednio $14,1 [8,6] \times 10^9/L$ i $12,7 [7,8] \times 10^9/L$). Mediana wieku wynosiła 44 lata, 63% stanowiły kobiety, 94% było rasy białej, 4% rasy azjatyckiej, a 2% rasy czarnej. Łącznie 8,2% pacjentów było w wieku ≥ 65 lat, przy czym żaden z pacjentów nie był w wieku ≥ 75 lat. Mediana czasu trwania narażenia wynosiła 26 tygodni w przypadku pacjentów leczonych awatrombopagiem i 6 tygodni w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Pierwszorzędowym wynikiem oceny skuteczności w tym badaniu była łączna liczba tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/L$ podczas 6-miesięcznego okresu leczenia bez zastosowania leczenia ratunkowego. U pacjentów leczonych awatrombopagiem występował dłuższy czas utrzymywania się liczby płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/L$ bez zastosowania leczenia ratunkowego niż u tych, którzy otrzymywali placebo (mediana odpowiednio 12,4 [0; 25] w porównaniu z 0 [0; 2] tygodni, $p < 0,0001$) (patrz tabela 6).

Tabela 6: Łączna liczba tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi – Badanie 302

Pierwszorzędowy wynik oceny skuteczności	Awatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Łączna liczba tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi*		
Średnia (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediana	12,4	0,0
Min., Maks.	0; 25	0; 2
Wartość p testu sumy rang Wilcozona	< 0,0001	

* Łączną liczbę tygodni z odpowiedzią liczby płytek krwi określono jako łączną liczbę tygodni, podczas których liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/L$ podczas 6-miesięcznego okresu leczenia bez zastosowania leczenia ratunkowego.

Ponadto u większego odsetka pacjentów w grupie leczonej awatrombopagiem liczba płytek krwi wynosiła $\geq 50 \times 10^9/L$ w 8. dniu w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 21/32; 66% w porównaniu z 0/17; 0,0%; 95% CI (47; 86); $p < 0,0001$). Mimo że na początku badania niewielu pacjentów otrzymywało jednocześnie leki na ITP, to od początku badania u większego odsetka pacjentów z grupy leczonej awatrombopagiem nastąpiło zmniejszenie stosowania jednocześnie stosowanych leków na ITP w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (odpowiednio 5/15; 33% w porównaniu z 0/7; 0,0%; 95% CI (12; 62); $p = 0,1348$).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Doptelet we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu małopłytkowości w przebiegu choroby wątroby (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Profile czasu stężenia w osoczu po doustnym podaniu awatrombopagu charakteryzowały się krótkim czasem opóźnienia (0,5 – 0,75 godziny) z maksymalnym narażeniem po 6 – 8 godzinach po podaniu. W badaniu farmakokinetycznym po podaniu kilku dawek u zdrowych ochotników stan stacjonarny osiągnęto do 5. dnia podawania dawki. Przeprowadzono otwarte, randomizowane badania kliniczne metodą naprzemiennych powtórzeń dawkowania u zdrowych uczestników w celu oceny wpływu wysokotłuszczowych i niskotłuszczowych pokarmów na biodostępność i zróżnicowanie farmakokinetyczne awatrombopagu. Podawanie z którymkolwiek typem pokarmu nie miało żadnego klinicznie istotnego wpływu na wielkość (C_{max}) lub zakres (AUC) narażenia na awatrombopag. Jednak występowało znaczące zmniejszenie (o około 50%) zmienności wartości AUC i C_{max} awatrombopagu pomiędzy uczestnikami i śródosobnicze w przypadku podawania awatrombopagu z pokarmem (patrz punkty 4.2 i 4.5).

Interakcje z pokarmem

Jednoczesne podawanie awatrombopagu z wysokotłuszczowym lub niskotłuszczowym posiłkiem nie powodowało klinicznie istotnych zmian w zakresie szybkości lub stopniu wchłaniania awatrombopagu. Jednak podawanie awatrombopagu zarówno z wysokotłuszczowym, jak i niskotłuszczowym posiłkiem zmniejszało o około 50% jego zmienność farmakokinetyczną pomiędzy uczestnikami i śródosobniczą. W związku z tym zaleca się przyjmowanie awatrombopagu z pokarmem (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Badania *in vitro* wykazały, że awatrombopag w dużym stopniu wiąże się z białkami osocza ludzkiego (> 96%). Pozorna objętość dystrybucji awatrombopagu u pacjentów z małopłytkowością i przewlekłą chorobą wątroby na podstawie analizy farmakokinetyki populacji wynosi około 180 l, natomiast pozorna objętość dystrybucji u pacjentów z przewlekłą małopłytkowością immunologiczną wynosi około 235 l, co sugeruje, że awatrombopag w dużym stopniu podlega dystrybucji.

Metabolizm

W metabolizmie oksydacyjnym awatrombopagu pośredniczą głównie cytochromy CYP2C9 i CYP3A4. Awatrombopag jest substratem dla transportu odbywającego się za pośrednictwem p-glikoprotein (P-gp), jednak nie oczekuje się klinicznie istotnych różnic w zwiększeniu liczby płytek krwi, gdy awatrombopag jest podawany jednocześnie z silnym inhibitorem P-gp. Na podstawie badań *in vitro* nie oczekuje się, aby inne białka transportowe (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 i OAT3) odgrywały znaczącą rolę w usuwaniu awatrombopagu.

Tabela 7: Interakcje z innymi lekami: Zmiany w farmakokinetyce awatrombopagu w obecności jednocześnie podawanego innego leku

Jednocześnie podawany lek*	Współczynnik średniej geometrycznej [90% CI] PK awatrombopagu z/bez podania innego leku (Bez wpływu = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Silny inhibitor aktywności cytochromu CYP3A		
Itrakonazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Umiarkowany inhibitor aktywności CYP3A i CYP2C9		
Flukonazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Umiarkowany lek indukujący aktywność cytochromu CYP2C9 i silny inhibitor aktywności cytochromu CYP3A		
Ryfampina	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
Inhibitor P-gp		
Cyklosporyna	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
Inhibitor P-gp i umiarkowany inhibitor aktywności cytochromu CYP3A		
Werapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* w stanie stacjonarnym, z wyjątkiem cyklosporyny, która była podawana w pojedynczej dawce

Wpływ awatrombopagu

Awatrombopag nie wpływa hamująco na aktywność cytochromu CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ani CYP3A, nie indukuje aktywności cytochromu CYP1A, CYP2B6, CYP2C i CYP3A oraz słabo indukuje aktywność cytochromu CYP2C8 i CYP2C9 *in vitro*.

Awatrombopag wykazuje działanie hamujące na organiczny transporter anionów (OAT) 1 i 3 oraz białko oporności raka piersi (BCRP), ale nie na polipeptyd organicznego transportera anionów (OATP) 1B1 i 1B3 oraz organicznego transportera kationów (OCT) 2 w badaniach *in vitro*.

Wpływ białek transportowych

Awatrombopag jest substratem dla transportu odbywającego się za pośrednictwem P-glikoproteiny (P-gp) (patrz Tabela 7). Awatrombopag nie jest substratem dla OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 i OAT3.

Eliminacja

Awatrombopag jest wydalany głównie z kałem. Po podaniu pojedynczej dawki 20 mg ¹⁴C-awatrombopagu zdrowym ochotnikom płci męskiej, 88% dawki zostało odzyskane z kału, a 6% z moczu. Z 88% substancji związanych z lekiem obecnych w kale, 77% zidentyfikowano jako lek macierzysty (34%) i jako 4-hydroksy-metabolit (44%). Nie wykryto metabolitów awatrombopagu w osoczu.

Średni okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu (% CV) awatrombopagu wynosi około 19 godzin (19%). Średnia (% CV) klirensu awatrombopagu jest szacowana na 6,9 l/godzinę (29%).

Liniowość lub nieliniowość

Awatrombopag wykazywał farmakokinetykę proporcjonalną do dawki po podaniu pojedynczej dawki od 10 mg (0,5-krotność najmniejszej zarejestrowanej dawki) do 80 mg (1,3-krotność największej zalecanej dawki).

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyczna populacji stężeń awatrombopagu w osoczu z badań klinicznych z udziałem zdrowych uczestników i pacjentów z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby lub zdrowych uczestników i pacjentów z ITP, która obejmowała odpowiednio 11% (84/787) i 4% (24/577) populacji badania w wieku ≥ 65 lat, sugerowała, że wiek nie wpływa na narażenie na awatrombopag (patrz punkt 4.2).

Rasy lub grupy etniczne

Analiza farmakokinetyczna w populacji stężeń awatrombopagu w osoczu z badań klinicznych z udziałem zdrowych uczestników, pacjentów z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby i pacjentów z ITP wykazała, że narażenie na awatrombopag jest podobne w różnych rasach badanych.

Zaburzenia czynności nerek

Badania u ludzi wykazały, że eliminacja przez nerki nie jest głównym szlakiem eliminacji niezmienionego awatrombopagu ani jego metabolitu. Na podstawie znanego profilu metabolicznego awatrombopagu i faktu, że jedynie 6% dawki jest wydalane z moczem, prawdopodobieństwo wpływu zaburzeń czynności nerek na farmakokinetykę awatrombopagu uważa się za bardzo niskie (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Analiza farmakokinetyczna awatrombopagu w populacji zdrowych uczestników i uczestników z małopłytkowością spowodowaną przewlekłą chorobą wątroby wykazała podobne wartości narażenia między zdrowymi uczestnikami i uczestnikami z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl \geq 30$ mL/min, za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta).

Farmakokinetyka i farmakodynamika awatrombopagu nie były badane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CrCl < 30$ mL/min, za pomocą wzoru Cockcrofta-Gaulta), w tym u pacjentów wymagających hemodializy.

Zaburzenia czynności wątroby

Analiza farmakokinetyki w populacji oceniała narażenie na awatrombopag w osoczu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby na podstawie wyników oceny modelu schyłkowej niewydolności wątroby (ang. Model for End-Stage Liver Disease [MELD]) i wyników w skali Childa-Turcotte'a-Pugha. Nie zaobserwowano klinicznie istotnej różnicy w narażeniu na awatrombopag między pacjentami z wynikami w skali Childa-Turcotte'a-Pugha (zakres = od 5 do 12) lub wynikiem oceny MELD (zakres = od 4 do 23) i zdrowymi uczestnikami. Narażenie na awatrombopag w osoczu było porównywalne u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby ($n = 242$), niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby ($n = 45$) i alkoholowej choroby wątroby ($n = 49$) w zasadniczych badaniach III fazy, a także porównywalne do wyników uzyskanych u zdrowych uczestników ($n = 391$). Ze względu na ograniczoną ilość dostępnych informacji leczenie awatrombopagiem u pacjentów z chorobą wątroby z klasą C w skali Childa-Pugha należy stosować wyłącznie wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają spodziewane ryzyko.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Awatrombopag nie stymuluje wytwarzania płytek krwi u myszy, szczurów, małp ani psów ze względu na wyjątkową specyficzność receptora TPO. Dlatego dane z tych badań na zwierzętach nie w pełni modelują potencjalne działania niepożądane związane ze zwiększeniem liczby płytek krwi po podaniu awatrombopagu u ludzi.

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej. Podstawowa toksyczność awatrombopagu w zasadniczych badaniach po podaniu wielokrotnym występowała w żołądku po podaniu dużych dawek z odpowiednimi marginesami bezpieczeństwa w porównaniu z narażeniem po podaniu maksymalnej zalecanej dawki u ludzi. Te działania były odwracalne nawet w badaniach toksyczności przewlekłej.

Rakotwórczość

W trwających dwa lata badaniach rakotwórczości u myszy i szczurów po podaniu dużych dawek występowały nowotwory żołądka (rakowiaki) komórek neuroendokrynych (komórki enterochromafinopodobne, komórki ECL). Rakowiaki żołądka uznano za prawdopodobnie spowodowane przez przedłużoną hipergastrynemię obserwowaną w badaniach toksyczności. Uważa się, że rakowiaki żołądka związane z hipergastrynemią u gryzoni zasadniczo stanowią małe ryzyko lub mają niewielkie znaczenie dla ludzi.

Awatrombopag nie wykazywał działania mutagennego *in vitro* w teście mutacji powrotnych bakterii (AMES) ani działania klastogennego *in vitro* w teście aberracji na chromosomowych ludzkich limfocytach ani *in vivo* w teście mikrojąderkowym szpiku kostnego u szczurów.

Badania toksyczności i (lub) farmakologiczne u zwierząt

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym prowadzonych przez cztery tygodnie lub dłużej obserwowano związane z leczeniem uszkodzenia żołądka u myszy, szczurów i małp *Cynomolgus*. U tych gatunków podawanie awatrombopagu wiązało się ze zmianami histopatologicznymi w błonie śluzowej dna żołądka gruczołowego, charakteryzującymi się zwyrodnieniem nabłonka gruczołowego ze zmniejszeniem liczby dojrzałych komórek okładzinowych. Działanie to nie było związane z odpowiedzią zapalną ani żadnym dowodem na powstawanie nadżerki lub wrzodów. Nasilenie uszkodzeń żołądka zależało od dawki i czasu podawania awatrombopagu i wykazywało wyraźną tendencję do odwracalności w okresie rekonwalescencji. Narażenie (AUC) w dawkach, które nie wykazywały uszkodzeń żołądka u wszystkich gatunków, było od 3 do 33 razy większe niż narażenie u ludzi po podaniu maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (ang. maximum recommended human dose, MRHD).

Toksyczny wpływ na reprodukcję i rozwój potomstwa

Awatrombopag nie wpływał na płodność ani na początkowy rozwój zarodkowy samców szczurów przy ekspozycji 22 razy większej lub u samic szczurów przy ekspozycji 114 razy większej niż wartości AUC obserwowane u pacjentów po podaniu zalecanej dawki 60 mg raz na dobę.

Przenikanie do mleka

Awatrombopag był obecny w mleku karmiących samic szczurów po doustnym podaniu znakowanego radioaktywnie awatrombopagu. Parametry farmakokinetyczne awatrombopagu w mleku były podobne do parametrów w osoczu przy stosunku narażenia na radioaktywność związaną z awatrombopagiem (stosunek ilości obecnej w mleku do ilości obecnej w osoczu) wynoszącym 0,94.

Badania na młodych zwierzętach

W trwającym 10 tygodni badaniu toksykologicznym na młodych szczurach podawano awatrombopag w dawkach od 20 do 300 mg/kg/dobę. W przypadku dawek wynoszących do 300 mg/kg/dobę nie stwierdzono śmiertelności związanej z badaniem artykułem ani objawów klinicznych. W przypadku dawek wynoszących 100 i 300 mg/kg/dobę, w żołądkach występowały zależne od dawki zwyrodnienia, rozrost regeneracyjny i zanik nabłonka gruczołowego; narażenie na dawkę 100 mg/kg/dobę u samców szczurów było 14 razy większe niż AUC u pacjentów przyjmujących maksymalną zalecaną dawkę 60 mg raz na dobę. Awatrombopag nie powodował zmian w żołądkach

młodych samców szczurów przy 7-krotnie większym narażeniu niż AUC obserwowane u pacjentów po zastosowaniu maksymalnej zalecanej dawki 60 mg raz na dobę. Zwiększoną częstość występowania mineralizacji ogniskowej w tle obserwowano również w nerkach samic w przypadku dawki 300 mg/kg/dobę (narażenie u samic szczurów było 50-krotnie większe niż narażenie u ludzi na podstawie AUC w przypadku dawki dobowej 60 mg).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Laktoza jednowodna

Celuloza mikrokrystaliczna (E 460(i))

Krospowidon typ B (E 1202)

Krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny (E 551)

Magnezu stearynian (E 470b)

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy (E 1203)

Talk (E 553b)

Makrogol 3350 (E 1521)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister (z folii z poliamidu i aluminium z warstwą polichlorku winylu oraz z warstwą do naciskania z folii z aluminium i politetraftalanu) zawierający 10 lub 15 tabletek powlekanych. Każde pudełko zawiera jeden blister z 10 lub 15 tabletkami powlekanymi lub dwa blistry z 15 tabletkami powlekanymi.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 20 Czerwca 2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Doptelet 20 mg, tabletki powlekane
awatrombopag

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (SUBSTANCJI CZYNNYCH)

Każda tabletki powlekana zawiera awatrombopagu maleinianu w ilości odpowiadającej 20 mg awatrombopagu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę, dodatkowe informacje podano w ulotce dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

10 tabletek powlekanych
15 tabletek powlekanych
30 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Doptelet 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Doptelet 20 mg tabletki
awatrombopag

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Doptelet 20 mg, tabletki powlekane awatrombopag

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Doptelet i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Doptelet
3. Jak przyjmować lek Doptelet
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Doptelet
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Doptelet i w jakim celu się go stosuje

Lek Doptelet zawiera substancję czynną zwaną awatrombopag. Lek należy do grupy leków nazywanych agonistami receptora trombopoetyny.

Lek Doptelet jest stosowany u dorosłych z przewlekłą chorobą wątroby w celu leczenia niedoboru liczby płytek krwi (nazywanej małopłytkowością) przed przeprowadzeniem zabiegu medycznego, w którym występuje ryzyko krwotoku.

Lek Doptelet jest stosowany w leczeniu dorosłych z małą liczbą płytek krwi spowodowaną przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną (ang. primary chronic immune thrombocytopenia, ITP), gdy wcześniejsze leczenie ITP (takie jak kortykosteroidy lub immunoglobuliny) nie przyniosło wystarczających wyników.

Lek Doptelet działa poprzez wspomaganie zwiększania liczby płytek krwi. Płytki krwi są komórkami krwi, które pomagają w krzepnięciu krwi, a tym samym zmniejszają lub zapobiegają krwawieniu.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Doptelet

Kiedy nie stosować leku Doptelet

- jeśli pacjent ma uczulenie na awatrombopag lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6). Jeżeli pacjent nie jest pewien, powinien porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem przyjmowania leku Doptelet.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Doptelet należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent należy do grupy ryzyka wystąpienia zakrzepów krwi w żyłach lub tętnicach lub u członków rodziny pacjenta występowały zakrzepy krwi
- u pacjenta występuje inna choroba krwi, znana jako zespół mielodysplastyczny (ang. myelodysplastic syndrome, MDS); przyjmowanie leku Doptelet może nasilić MDS.

W miarę starzenia się pacjentowi może zagrażać **większe ryzyko zakrzepów krwi** lub jeśli:

- pacjent przez długi czas musiał pozostawać w łóżku
- u pacjenta zdiagnozowano raka
- pacjentka przyjmuje tabletki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą
- u pacjenta niedawno przeprowadzono operację lub pacjent odniósł urazy ciała
- pacjent ma nadwagę
- pacjent pali tytoń
- u pacjenta występuje zaawansowana przewlekła choroba wątroby.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta (lub pacjent nie ma pewności), należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed rozpoczęciem leczenia lekiem Doptelet.

Badanie liczby płytek krwi

W przypadku zaprzestania przyjmowania leku Doptelet liczba płytek krwi prawdopodobnie zmniejszy się do poziomu sprzed rozpoczęcia leczenia, lub nawet do niższego poziomu, z ryzykiem krwawienia. Może to nastąpić w ciągu kilku dni. Liczba płytek krwi będzie monitorowana, a lekarz omówi z pacjentem odpowiednie środki ostrożności.

Badanie szpiku kostnego

U osób, które mają problemy ze szpikiem kostnym, leki takie jak Doptelet mogą nasilić te problemy. Zmiany w szpiku kostnym mogą objawiać się nieprawidłowymi wynikami badań krwi. Podczas leczenia lekiem Doptelet lekarz może również przeprowadzić badanie w celu bezpośredniego zbadania szpiku kostnego.

Dzieci i młodzież

Nie podawać leku Doptelet osobom w wieku poniżej 18 lat. Nie jest znane bezpieczeństwo stosowania i skuteczność tego leku w tej grupie wiekowej.

Lek Doptelet a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Jeśli pacjent przyjmuje inne leki na ITP, może być konieczne przyjmowanie mniejszej dawki lub zaprzestanie ich przyjmowania w trakcie przyjmowania leku Doptelet.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Doptelet nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznych metod antykoncepcji.

W przypadku karmienia piersią przed zastosowaniem leku Doptelet należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Ten lek może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią. Lekarz pomoże pacjentce podjąć decyzję, czy korzyści z karmienia piersią przewyższają ewentualne ryzyko dla dziecka w przypadku przyjmowania leku podczas karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Doptelet wpływał na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów, jazdy rowerem lub używania narzędzi, lub maszyn.

Lek Doptelet zawiera laktozę

Lek Doptelet zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli lekarz prowadzący poinformował wcześniej pacjenta o występującej u niego nietolerancji niektórych cukrów, przed zastosowaniem leku należy skontaktować się z lekarzem.

3. Jak przyjmować lek Doptelet

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła choroba wątroby i mała liczba płytek krwi, pacjent powinien mieć zaplanowany zabieg w ciągu od 5 do 8 dni po otrzymaniu ostatniej dawki leku Doptelet.

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła małopłytkowość immunologiczna, lekarz poinformuje, ile leku Doptelet należy przyjmować i jak często.

Jaką dawkę przyjmować

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła choroba wątroby i ma zaplanowany zabieg inwazyjny

- Lek Doptelet jest dostępny w tabletkach 20 mg. Zalecana zwykle dawka to 40 mg (2 tabletki) lub 60 mg (3 tabletki) przyjmowane codziennie przez 5 kolejnych dni.
- Dawka leku pacjenta będzie zależała od liczby płytek krwi.
- Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, ile tabletek i jak często należy przyjmować.

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła małopłytkowość immunologiczna

- Zwykle zalecana dawka początkowa to 20 mg (1 tabletka) na dobę. Jeśli pacjent przyjmuje niektóre inne leki, może być konieczna inna dawka początkowa.
- Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, ile tabletek i jak często należy przyjmować.
- Lekarz będzie regularnie kontrolował liczbę płytek krwi i w razie potrzeby dostosuje dawkę.

Przyjmowanie tego leku

- Tabletki należy połykać w całości, przyjmując je z pokarmem o tej samej porze każdego dnia, w którym przyjmuje się lek Doptelet.

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła choroba wątroby i mała liczba płytek krwi

- Przyjmowanie leku Doptelet należy rozpocząć na 10 do 13 dni przed planowanym zabiegiem medycznym.
- Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, ile tabletek i jak często należy przyjmować.

Jeśli u pacjenta występuje przewlekła małopłytkowość immunologiczna

- Lekarz lub farmaceuta poinformuje pacjenta, ile tabletek i jak często należy przyjmować.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Doptelet

- Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Pominięcie przyjęcia leku Doptelet

- Należy przyjąć pominiętą dawkę jak najszybciej, a następnie przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Doptelet

Przyjmować lek Doptelet zgodnie z zaleceniem lekarza. Nie należy przerywać przyjmowania leku Doptelet bez polecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie, jeśli pacjent zauważy którekolwiek z następujących działań niepożądanych.

Zgłaszano poniższe działania niepożądane związane z leczeniem lekiem Doptelet u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby:

Często (nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów)

- Uczucie zmęczenia

Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów)

- Mała liczba czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zakrzep krwi w żyły wrotnej (naczynie krwionośne, które dostarcza krew do wątroby z jelit), który może powodować ból w górnej części brzucha lub obrzęk
- Ból kości
- Bóle mięśni
- Gorączka.

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, obrzęk języka, oraz zmiany skórne, takie jak wysypka i świąd

Zgłaszano poniższe działania niepożądane związane z leczeniem lekiem Doptelet u dorosłych pacjentów z przewlekłą pierwotną małopłytkowością immunologiczną:

Bardzo często (u więcej niż 1 na 10 leczonych pacjentów)

- Uczucie zmęczenia
- Ból głowy

Często (nie częściej niż u 1 na 10 leczonych pacjentów)

- Ból pleców, ból mięśni, ból stawów, ból rąk lub nóg
- Dyskomfort lub ból kości, mięśni, więzadeł, ścięgien i nerwów
- Nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, gazy z przewodu pokarmowego
- Zawroty głowy, dyskomfort w głowie, migrena
- Zmniejszenie apetytu
- Słabość
- Krwawienie z nosa
- Wysypka skórna, świąd, trądzik, czerwone plamy na skórze
- Uczucie mrowienia, klucia lub drętwienia, powszechnie nazywane „mrowieniem”
- Powiększenie śledziony
- Dusznosc
- Podwyższone ciśnienie krwi
- Skłonność do powstawania siniaków lub krwawień (mała liczba płytek krwi)

Częste działania niepożądane, które mogą uwidocznic się w wynikach badań krwi

- Zwiększenie stężenia tłuszczów (cholesterolu, trójglicerydów)
- Zwiększenie lub zmniejszenie stężenia cukru we krwi (glukozy)
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego (aminotransferazy alaninowej)

- Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej
- Zwiększenie stężenia gastryny
- Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)
- Zwiększenie lub zmniejszenie liczby płytek krwi

Niezbyt często (nie częściej niż u 1 na 100 leczonych pacjentów)

- Zaczerwienienie, obrzęk i ból żyły spowodowane zakrzepem krwi
- Ból, obrzęk i tkliwość jednej z nóg (zwykle łydki) z ciepłą skórą w dotkniętym obszarze (objawy zakrzepu krwi w żyłę głębokiej)
- Zakrzepy krwi w żyłach, które odprowadzają krew z mózgu
- Zwężenie naczyń krwionośnych
- Nagła duszność, zwłaszcza z towarzyszącym ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) przyspieszonym oddechem, co może być objawem zakrzepu krwi w płucach
- Zablockowanie lub zwężenie żyły doprowadzającej krew do wątroby
- Udar lub mini-udar
- Zawał serca
- Nieregularne tętno
- Hemoroidy
- Rozszerzenie żył odbytu
- Zapalenie (obrzęk) i zakażenie nosa, zatok przynosowych, gardła, migdałków lub ucha środkowego (zakażenie górnych dróg oddechowych)
- Blizny w szpiku kostnym
- Utrata wody lub płynów w organizmie (odwodnienie)
- Zwiększenie apetytu, głód
- Wahania nastroju
- Nieprawidłowe myślenie
- Zmiany zmysłu smaku, węchu, słuchu, wzroku
- Zaburzenia oczu, w tym podrażnienie, dyskomfort, świąd, obrzęk, łzawienie, nadwrażliwość na światło, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia, utrata wzroku
- Ból ucha
- Zwiększona wrażliwość na codzienne dźwięki
- Odkrztuszanie krwi
- Przekrwienie błony śluzowej nosa
- Ból, dyskomfort lub obrzęk brzucha
- Zaparcie
- Odbijanie
- Refluks kwasu
- Uczucie pieczenia lub kłucia w ustach
- Drętwienie ust, obrzęk języka, zaburzenia języka
- Drętwienie
- Wypadanie włosów
- Czyraki
- Suchość skóry
- Ciemnofioletowe plamy na skórze (wyciek krwi z naczyń krwionośnych, siniaczenie)
- Nadmierne pocenie się
- Zmiany koloru skóry
- Swędząca wysypka
- Podrażnienie skóry
- Nieprawidłowości stawu
- Skurcze mięśni, osłabienie mięśni
- Krew w moczu
- Obfite miesiączki
- Ból sutków
- Ból w klatce piersiowej

- Ból
- Obrzęk nóg lub rąk

Niezbyt częste działania niepożądane, które mogą uwidocznić się w wynikach badań krwi

- Bakterie we krwi
- Zwiększenie liczby białych krwinek
- Zmniejszenie stężenia żelaza we krwi
- Zwiększenie aktywności enzymu wątrobowego (aminotransferazy asparaginianowej), nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątroby

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Reakcje alergiczne, w tym obrzęk twarzy, obrzęk języka, oraz zmiany skórne, takie jak wysypka i świąd

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Doptelet

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i każdym blistrze po „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Doptelet

- Substancją czynną leku jest awatrombopag. Każda tabletką powlekana zawiera awatrombopag maleinianu w ilości odpowiadającej 20 mg awatrombopagu.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: laktoza jednowodna (patrz punkt 2 „Lek Doptelet zawiera laktozę”); celuloza mikrokrystaliczna [E 460 (i)]; krospowidon typu B [E 1202]; krzemu dwutlenek koloidalny bezwodny [E 551]; magnezu stearynian [E 470b].
Otoczka tabletki: alkohol poliwinylowy [E 1201]; talk [E553b]; makrogol 3350 [E 1521]; tytanu dwutlenek [E 171]; żółty żelaza tlenek [E 172].

Jak wygląda lek Doptelet i co zawiera opakowanie

Lek Doptelet 20 mg to jasnożółte, okrągłe, zaokrąglone na górnej i dolnej stronie tabletki powlekane z oznaczeniem „AVA” po jednej stronie i „20” po drugiej stronie.

Tabletki są pakowane w pudełko zawierające jeden lub dwa blistry z aluminium. Jeden blister zawiera 10 lub 15 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków:
<http://www.ema.europa.eu>.