

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Doptelet 20 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

En filmovertrukket tablet indeholder avatrombopagmaleat svarende til 20 mg avatrombopag.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

En filmovertrukket tablet indeholder 120,8 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Bleggul, rund, bikonveks, 7,6 mm filmovertrukket tablet med "AVA" præget på den ene side og "20" på den anden.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Doptelet er indiceret til behandling af svær trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk leversygdom, for hvem et invasivt indgreb er planlagt.

Doptelet er indiceret til behandling af kronisk primær immun trombocytopeni (ITP) hos voksne patienter, som er refraktære over for andre behandlinger (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner).

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Behandlingen skal indledes af og forblive under tilsyn af en læge med erfaring i behandlingen af hæmatologiske sygdomme. Doptelet skal tages på samme tidspunkt hver dag (f.eks. om morgenen eller om aftenen) sammen med mad, også når dosis tages mindre hyppigt end en gang dagligt.

#### Kronisk leversygdom

Der skal indhentes trombocytaltal inden administration af behandling med Doptelet samt på dagen for indgrebet for at sikre en tilstrækkelig stigning i trombocytaltallet og fravær af en uventet høj stigning i trombocytaltallet hos de patientpopulationer, der er beskrevet i pkt. 4.4 og 4.5.

Den anbefalede daglige dosis avatrombopag er baseret på patientens trombocytaltal (se tabel 1). Doseringen skal påbegyndes 10 til 13 dage inden det planlagte indgreb. Patienten skal have indgrebet foretaget 5 til 8 dage efter den sidste dosis avatrombopag.

**Tabel 1: Anbefaling om daglig dosis for avatrombopag**

<b>Trombocytal (<math>\times 10^9/l</math>)</b>	<b>Dosis en gang dagligt</b>	<b>Varighed af dosering</b>
< 40	60 mg (tre 20 mg tabletter)	5 dage
$\geq 40$ til < 50	40 mg (to 20 mg tabletter)	5 dage

#### *Behandlingsvarighed*

Da der foreligger begrænsede oplysninger, bør avatrombopag ikke tages i mere end 5 dage.

#### *Glemte doser*

Hvis en dosis glemmes, skal den tages, så snart det opdages. Der bør ikke tages to doser samtidigt som kompensation for en glemt dosis. Den næste dosis skal tages på det sædvanlige tidspunkt næste dag.

#### *Kronisk immun trombocytopeni*

Brug den lavest nødvendige dosis Doptelet til at opnå og bevare et trombocytal  $\geq 50 \times 10^9/l$  som påkrævet til at reducere blødningsrisikoen. Brug ikke avatrombopag til at normalisere trombocytallet. I kliniske studier steg trombocytallet generelt inden for 1 uge efter start af avatrombopag, og faldt inden for 1 til 2 uger efter seponering.

#### *Indledende dosisprogram*

Den anbefalede startdosis af Doptelet er 20 mg (1 tablet) en gang dagligt sammen med mad.

#### *Overvågning og dosisjustering*

Trombocytallet skal vurderes mindst en gang ugentligt efter påbegyndt behandling, indtil der opnås et stabilt trombocytal  $\geq 50 \times 10^9/l$  og  $\leq 150 \times 10^9/l$ . En overvågning af trombocytallet to gange ugentligt skal udføres i løbet af de første behandlingsuger hos patienter, der får avatrombopag alene en eller to gange ugentligt. En overvågning to gange ugentligt skal også udføres efter dosisjustering i løbet af behandlingen.

Da der er en mulig risiko for trombocytal over  $400 \times 10^9/l$  i løbet af de første behandlingsuger, skal patienterne nøje overvåges for tegn eller symptomer på trombocytose. Efter et stabilt trombocytal er blevet opnået, skal der måles trombocytal mindst månedligt. Efter seponering af avatrombopag skal der måles trombocytal ugentligt i mindst 4 uger.

Dosisjusteringer (se tabel 2 og tabel 3) er baseret på trombocytalresponsen. En daglig dosis på 40 mg (2 tabletter) må ikke overstiges.

**Tabel 2: Dosisjusteringer af avatrombopag for patienter med kronisk primær immun trombocytopeni**

Trombocytaltal (x 10 <sup>9</sup> /l)	Dosisjustering eller handling
< 50 efter mindst 2 uger med behandling med avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Øg <i>Et dosisniveau</i> iht. tabel 3.</li> <li>• Vent 2 uger med at vurdere virkningen af dette regime og eventuelle efterfølgende dosisjusteringer.</li> </ul>
> 150 og ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sænk <i>Et dosisniveau</i> iht. tabel 3.</li> <li>• Vent 2 uger med at vurdere virkningen af dette regime og eventuelle efterfølgende dosisjusteringer.</li> </ul>
> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stop avatrombopag.</li> <li>• Øg overvågningen af trombocytaltal til to gange ugentligt.</li> <li>• Når trombocytaltallet er under 100 x 10<sup>9</sup>/l, sænk <i>Et dosisniveau</i> iht. tabel 3 og genstart behandling.</li> </ul>
< 50 efter 4 uger med avatrombopag 40 mg en gang dagligt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer avatrombopag.</li> </ul>
> 250 efter 2 uger med avatrombopag 20 mg ugentligt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer avatrombopag.</li> </ul>

**Tabel 3: Dosisniveauer for avatrombopag for titrering hos patienter med kronisk primær immun trombocytopeni**

Dosis <sup>‡</sup>	Dosisniveau
40 mg en gang dagligt	6
40 mg tre gange ugentligt <i>OG</i> 20 mg på de sidste fire dage i hver uge	5
<b>20 mg en gang dagligt*</b>	<b>4</b>
20 mg tre gange ugentligt	3
20 mg to gange ugentligt <i>ELLER</i> 40 mg en gang ugentligt	2
20 mg en gang ugentligt	1

\*Indledende dosisregime for alle patienter *bortset* fra de patienter, som tager *moderate eller stærke dobbelte induktorer* eller *moderate eller stærke dobbelte hæmmere* af CYP2C9 og CYP3A4/5, eller af CYP2C9 alene.

<sup>‡</sup> Patienter, som tager avatrombopag mindre hyppigt end en gang dagligt, bør tage medicinen på en konsekvent måde fra uge til uge.

Dosisniveau 3: Tre ikke sammenhængende dage om ugen, f.eks. mandag, onsdag og fredag

Dosisniveau 2: To ikke sammenhængende dage om ugen, f.eks. mandag og fredag

Dosisniveau 1: Den samme dag hver uge, f.eks. mandag

Hvis en dosis glemmes, skal patienterne tage den glemte dosis avatrombopag så snart de opdager det. Patienterne bør ikke tage to doser samtidigt som erstatning for den glemte dosis. Den næste dosis skal tages ifølge det aktuelle regime.

Avatrombopag kan administreres i tillæg til andre ITP-lægemidler. Trombocytaltallet skal overvåges, når avatrombopag kombineres med andre lægemidler til behandling af primær ITP for at undgå trombocytaltal, der ligger uden for det anbefalede interval, og for at bestemme om dosis af det ene eller begge lægemidler skal nedsættes.

#### *Seponering*

Avatrombopag skal seponeres, hvis trombocytaltallet ikke stiger til  $\geq 50 \times 10^9/l$  efter 4 uger med dosering ved den maksimale dosis på 40 mg en gang dagligt. Doptelet skal seponeres, hvis trombocytaltallet er over  $250 \times 10^9/l$  efter 2 uger med dosering på 20 mg en gang ugentligt.

*Anbefalet dosering med samtidige moderate eller stærke dobbelte induktorer eller hæmmere af CYP2C9 og CYP3A4/5, eller af CYP2C9 alene hos patienter med kronisk immun trombocytopeni*  
De anbefalede startdoser af avatrombopag hos patienter med kronisk immun trombocytopeni, som får samtidige lægemidler, er opsummeret i tabel 4.

**Tabel 4: Anbefalet startdosis af avatrombopag for patienter med kronisk primær immun trombocytopeni baseret på samtidige lægemidler**

<b>Samtidige lægemidler</b>	<b>Anbefalet startdosis</b>
Moderate eller stærke dobbelte hæmmere af CYP2C9 og CYP3A4/5, eller af CYP2C9 alene (f.eks. fluconazol)	20 mg (1 tablet) tre gange ugentligt
Moderate eller stærke dobbelte induktorer af CYP2C9 og CYP3A4/5, eller af CYP2C9 alene (f.eks. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tabletter) en gang dagligt

#### Særlige populationer

##### *Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter i alderen 65 år og ældre (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat nyrefunktion*

Avatrombopag udskilles ikke via nyrerne, og derfor er det ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion. Avatrombopag er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

##### *Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let (Child-Pugh-klasse A) eller moderat (Child-Pugh-klasse B) nedsat leverfunktion.

Da der foreligger begrænsede data, er avatrombopags sikkerhed og virkning hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh-klasse C, MELD-score > 24) ikke klarlagt (se pkt. 4.4). Der forventes ikke dosisjustering for disse patienter. Behandling med avatrombopag bør kun indledes hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis den forventede fordel opvejer de forventede risici (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Koeksisterende sygdomstilstande*

Da der foreligger begrænsede eller ingen data, er avatrombopags sikkerhed og virkning hos voksne patienter med kronisk ITP og humant immundefektvirus [hiv], hepatitis C-virus [HCV] eller raske frivillige med kendt systemisk lupus erythematosus, akut hepatitis, aktiv kronisk hepatitis, cirrose, lympeproliferativ sygdom, myeloproliferative sygdomme, leukæmi, myelodysplasi (MDS), samtidig malign sygdom og signifikant kardiovaskulær sygdom (f.eks. hjerteinsufficiens grad III/IV, atrieflimren, status post koronararterie-bypass eller stentanlæggelse) er ikke klarlagt.

##### *Pædiatrisk population*

Avatrombopags sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

##### *CYP2C9-polymorfismer, der medfører funktionstab*

Avatrombopag-eksponeringen kan stige hos patienter med CYP2C9\*2- og CYP2C9\*3-polymorfismer, der medfører tab af funktion. Raske personer (n = 2), som var homozygote for disse mutationer (ringe metaboliseringssevne), havde en ca. 2 gange højere eksponering, sammenlignet med personer med CYP2C9 af vildtypen.

#### Administration

Doptelet er til oral anvendelse, og tabletterne skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for avatrombopag eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

### 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

#### Trombotiske/tromboemboliske hændelser

Patienter med kronisk leversygdom vides at have øget risiko for tromboemboliske hændelser. Der er rapporteret portvenetrombose med øget hyppighed hos patienter med kronisk leversygdom, som havde trombocytantal  $> 200 \times 10^9/l$ , og som fik en trombopoietinreceptoragonist (se pkt. 4.8). Hos patienter med kronisk immun trombocytopeni opstod der tromboemboliske hændelser (arterielle eller venøse) hos 7 % (9/128) af de patienter, som fik avatrombopag (se pkt. 4.8).

Doptelet er ikke undersøgt hos patienter med tidligere tromboemboliske hændelser. Den potentielt øgede risiko for trombose skal overvejes ved administration af Doptelet til patienter med kendte risikofaktorer for tromboemboli, herunder, men ikke begrænset til genetiske protrombotiske tilstande (faktor V Leiden, protrombin 20210A, antitrombinmangel eller protein C- eller S-mangel), fremskreden alder, patienter med langvarige perioder med immobilisering, maligniteter, kontrceptiva og hormonbehandling, kirurgi/traume, fedme og rygning. Doptelet bør ikke administreres til patienter med kronisk leversygdom eller kronisk immun trombocytopeni som forsøg på at normalisere trombocytallet.

#### QTc-forlængelse med samtidige lægemidler

Doptelet forlængede ikke QT-intervallet i nogen klinisk relevant grad ved eksponeringer, der svarede til den eksponering, der blev opnået ved en dosis på hhv. 40 mg og 60 mg. Der forventes ikke middel QTc-forlængelsesvirkninger  $> 20$  ms med det højest anbefalede terapeutiske dosisprogram baseret på en analyse af data fra de puljede kliniske studier hos patienter med kronisk leversygdom. Der skal dog udvises forsigtighed, når Doptelet administreres samtidigt med moderate eller stærke dobbelte CYP3A4/5- og CYP2C9-hæmmere, eller med moderate eller stærke CYP2C9-hæmmere, da disse lægemidler kan øge eksponeringen for avatrombopag. Der skal også udvises forsigtighed hos patienter med polymorfismer af CYP2C9, som medfører tab af funktion, da disse kan øge eksponeringen for avatrombopag.

#### Recidiv af trombocytopeni og blødning efter behandlingsophør hos patienter med kronisk immun trombocytopeni

Recidiv af trombocytopeni vil sandsynligvis forekomme hos IPT-patienter ved seponering af behandling med avatrombopag. Efter seponering af avatrombopag vender trombocytallet tilbage til *baseline*-niveauer inden for 2 uger hos størstedelen af patienterne, hvilket øger blødningsrisikoen og i nogle tilfælde kan resultere i blødning. Der er en øget blødningsrisiko, hvis behandling med avatrombopag seponeres ved tilstedeværelse af antikoagulantia eller antitrombotiske midler. Patienterne skal nøje overvåges for et fald i trombocytantal og behandles medicinsk for at undgå blødning ved seponering af behandling med avatrombopag. Hvis behandling med avatombopag seponeres, anbefales det at ITP-behandlingen genoptages i overensstemmelse med aktuelle behandlingsretningslinjer. Medicinsk behandling kan desuden omfatte ophør af behandling med antikoagulantia og/eller antitrombotiske midler, reversering af antikoagulations- eller trombocytbehandling.

#### Øget retikulin i knoglemarv

Øget retikulin i knoglemarv anses for at være et resultat af stimulation af trombopoietin (TPO)-receptoren, hvilket fører til et øget antal megakaryocytter i knoglemarven, som efterfølgende kan frigive cytokiner. Øget retikulin kan formodes ved morfologiske ændringer i de perifere blodlegemer, og kan påvises ved en knoglemarvsbiopsi. Det anbefales derfor at foretage undersøgelser

for morfologiske celleforandringer ved hjælp af perifer blodudstrygning og komplet blodtælling (CBC) inden og under behandlingen med avatrombopag.

Hvis der observeres tab af virkning og unormale perifere blodudstrygninger hos patienterne, bør administration af avatrombopag seponeres, en lægeundersøgelse bør foretages, og det bør overvejes at foretage en knoglemarvsbiopsi med passende farvning for retikulin. Hvis en tidligere knoglemarvsbiopsi er tilgængelig, bør der foretages en sammenligning med denne. Hvis virkningen opretholdes, og der observeres unormale perifere blodudstrygninger hos patienterne, skal lægen følge passende klinisk skøn, herunder overvejelse af en knoglemarvsbiopsi, og benefit/risk-forholdet ved avatrombopag og alternative ITP-behandlingsmuligheder bør reevalueres.

#### Progression af eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Doptelet's virkning og sikkerhed er ikke klarlagt for behandling af trombocytopeni, der skyldes MDS. Doptelet må ikke bruges uden for kliniske studier til behandling af trombocytopeni, der skyldes MDS.

Der er en teoretisk bekymring for, at trombopoietinreceptor (TPO-R)-agonister kan stimulere progressionen af eksisterende hæmatologiske maligniteter såsom MDS. TPO-R-agonister er vækstfaktorer, som fører til trombopoietisk progenitorcelle-ekspansion, differentiering og trombocytdannelse. TPO-R udtrykkes overvejende på overfladen af celler af myeloid herkomst. For TPO-R-agonister er der en bekymring for, at de kan stimulere udviklingen af eksisterende hæmatopoietiske maligne sygdomme som f.eks. MDS.

En ITP-diagnose hos voksne og ældre patienter bør bekræftes ved udelukkelse af andre kliniske tilstande med forekomst af trombocytopeni, især skal diagnosen MDS udelukkes. Det bør overvejes at udføre knoglemarvsaspiration og -biopsi i løbet af sygdommen og behandlingen, især hos patienter over 60 år, samt hos patienter med systemiske symptomer eller unormale tegn på et øget antal perifere blastceller.

#### Svært nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænsede oplysninger om brugen af avatrombopag hos patienter med svært (Child-Pugh-klasse C, MELD-score > 24) nedsat leverfunktion. Avatrombopag bør kun bruges til disse patienter, hvis den forventede fordel opvejer de forventede risici (se pkt. 4.2 og 5.2).

Patienter med svært nedsat leverfunktion skal have understøttende behandling i overensstemmelse med klinisk praksis i form af nøje overvågning for tidlige tegn på forværret eller nyt udbrud af hepatisk encefalopati, ascites og tendens til trombose eller blødning ved hjælp af overvågning af leverfunktionstests, tests anvendt til at vurdere koagulationsstatus samt billeddannelse af portvaskulatur efter behov.

Patienter med Child-Pugh-klasse C-leversygdom, som tager avatrombopag inden et invasivt indgreb, skal evalueres for en uventet høj stigning i trombocytallet på dagen for indgrebet.

#### Anvendelse til patienter med kronisk leversygdom, som skal have foretaget invasive indgreb

Formålet med behandling med Doptelet er at øge trombocytallet. Benefit-risk-profilen for indgreb, som ikke specifikt var medtaget i de kliniske studier, er sandsynligvis sammenlignelig, men avatrombopags virkning og sikkerhed er ikke blevet fastlagt ved større operationer som for eksempel laparotomi, torakotomi, åben hjertekirurgi, kraniotomi eller ekscision af organer.

#### Genbehandling for patienter med kronisk leversygdom, som skal have foretaget invasive indgreb

Der foreligger begrænsede oplysninger om brugen af avatrombopag hos patienter, som tidligere er blevet eksponeret for avatrombopag.

### Samtidig administration med interferonpræparater

Det vides, at interferonpræparater kan reducere trombocytallet, og der skal tages højde for dette ved samtidig administration af avatrombopag og interferonpræparater.

### Lactose

Dette lægemiddel bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### P-gp-hæmmere

Samtidig brug af avatrombopag og P-gp-hæmmere medførte ændringer i eksponeringen, som ikke var klinisk signifikante. Der er ingen anbefalinger om dosisjustering (se pkt. 5.2).

### CYP3A4/5- og CYP2C9-hæmmere

Samtidig brug af avatrombopag og moderate eller stærke CYP3A4/5- og dobbelte CYP2C9-hæmmere (f.eks. fluconazol) øger eksponeringen for avatrombopag. Samtidig brug af avatrombopag og moderate eller stærke CYP2C9-hæmmere forventes at øge eksponeringen for avatrombopag.

### Kronisk leversygdom

Stigningen i eksponeringen for avatrombopag forventes ikke at have klinisk betydningsfuld virkning på trombocytallet, da behandlingen kun varer 5 dage, og der er ingen anbefalinger om dosisjustering. Disse patienter skal dog evalueres for uventet høj stigning i trombocytallet på dagen for indgrebet (se pkt. 4.2 og 5.2).

### Kronisk immun trombocytopeni

Startdosis af avatrombopag skal reduceres, når det bruges samtidigt med en moderat eller stærk dobbelt CYP2C9- og CYP3A4/5-hæmmer (se tabel 4 og pkt. 4.2). Der bør også overvejes en reduktion af startdosis for patienter, der får en moderat eller stærk CYP2C9-hæmmer.

Trombocytallet skal overvåges, og avatrombopag-dosis skal justeres efter behov (se tabel 2, tabel 3 og pkt. 4.2) hos patienter, som starter på moderate eller stærke dobbelte CYP2C9- og CYP3A4/5-hæmmere, eller moderate eller stærke CYP2C9-hæmmere, mens de får avatrombopag.

### CYP3A4/5- og CYP2C9-induktorer

Samtidig brug af moderate eller stærke CYP3A4/5- og dobbelte CYP2C9-induktorer (f.eks. rifampin, enzalutamid) reducerer eksponeringen for avatrombopag og kan medføre en nedsat virkning på trombocytallet. Samtidig brug af avatrombopag sammen med moderate eller stærke CYP2C9-induktorer forventes at reducere eksponeringen for avatrombopag.

### Kronisk leversygdom

Faldet i eksponering for avatrombopag forventes ikke at have nogen klinisk vigtig virkning på trombocytallet på grund af behandlingsvarigheden på 5 dage. Der er ingen anbefalinger om dosisjustering (se pkt. 5.2).



### Kronisk immun trombocytopeni

Den anbefalede startdosis af Doptelet skal øges, når det bruges samtidigt med en moderat eller stærk dobbelt CYP2C9- og CYP3A4/5-induktor (se tabel 4 og pkt. 4.2). Der bør også overvejes en øgning af startdosis for patienter, der får en moderat eller stærk CYP2C9-induktor.

Trombocytallet skal overvåges, og avatrombopag-dosis skal justeres efter behov (se tabel 2, tabel 3 og pkt. 4.2) hos patienter, som starter på moderate eller stærke dobbelte CYP2C9- og CYP3A4/5-hæmmere, eller moderate eller stærke CYP2C9-induktorer, mens de får avatrombopag.

### Lægemidler til behandling af ITP

Lægemidler, som bruges i behandlingen af ITP i kombination med avatrombopag i kliniske studier, omfatter kortikosteroider, danazol, dapson og intravenøs immunoglobulin (IVIg). Trombocytallet skal overvåges, når avatrombopag kombineres med andre lægemidler til behandling af ITP for at undgå trombocytal, der er uden for det anbefalede interval.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller begrænsede data fra anvendelse af avatrombopag til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Doptelet bør ikke anvendes under graviditeten og til fertile kvinder, som ikke anvender sikker kontrception.

### Amning

Der foreligger ingen data om tilstedeværelsen af avatrombopag i human mælk, virkningerne på det ammede barn eller virkningerne på mælkeproduktionen. Det er ukendt, om avatrombopag/metabolitter udskilles i human mælk. Avatrombopag var til stede i mælken hos diegivende rotter; se pkt. 5.3. En risiko for det ammede barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning skal ophøre eller behandling med Doptelet seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

### Fertilitet

Avatrombopags virkning på human fertilitet er ikke klarlagt, og en risiko kan ikke udelukkes. I dyreforsøg havde avatrombopag ingen virkning på handyr og hundyrers fertilitet eller tidlig embryogenese hos rotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Doptelet påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

### Kronisk leversygdom

Avatrombopags sikkerhed blev evalueret i to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede forsøg, ADAPT-1 og ADAPT-2, hvor 430 patienter med kronisk leversygdom og trombocytopeni fik enten avatrombopag (n = 274) eller placebo (n = 156), og fik foretaget 1 sikkerhedsvurdering efter dosering.

### Kronisk immun trombocytopeni

Avatrombopags sikkerhed blev evalueret i tre kontrollerede studier og et ikke kontrolleret studie, hvor der blev rekrutteret 161 patienter med kronisk immun trombocytopeni. De puljede sikkerhedsdata fra disse fire studier omfatter 128 patienter, som blev eksponeret for avatrombopag i en medianvarighed på 29 uger.

#### Tabel over bivirkninger

Bivirkningerne er klassificeret efter foretrukken term og systemorganklasse samt hyppighed. Hyppighederne defineres som: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ) og meget sjælden ( $< 1/10.000$ ), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

#### **Studiepopulation for kronisk leversygdom**

<b>Systemorganklasse (MedDRA-terminologi*)</b>	<b>Almindelig</b>	<b>Ikke almindelig</b>	<b>Ikke kendt</b>
Blod og lymfesystem		Anæmi	
Immunsystemet			Overfølsomhed
Vaskulære sygdomme		Portvenetrombose	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Knoglesmerter Myalgi	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Træthed	Pyreksi	

\* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

#### **Studiepopulation for kronisk primær immun trombocytopeni**

<b>Systemorganklasse MedDRA-terminologi*</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Infektioner og parasitære sygdomme	Ikke almindelig	Furunkel, septisk tromboflebitis, øvre luftvejsinfektion
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)	Ikke almindelig	Myelofibrose
Blod og lymfesystem	Almindelig	Trombocytopeni, anæmi, splenomegali
	Ikke almindelig	Leukocytose
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Almindelig	Hyperlipidæmi, nedsat appetit
	Ikke almindelig	Dehydrering, hypertriglyceridæmi, øget appetit, jernmangel
Psykkiske forstyrrelser	Ikke Almindelig	Humørudsving
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed, ubehag i hovedet, migræne, paræstesi
	Ikke almindelig	Apopleksi, kognitiv forstyrrelse, dysgeusi, hypoæstesi, føleforstyrrelse, transitorisk iskæmisk attack

<b>Systemorganklasse MedDRA-terminologi*</b>	<b>Hyppighed</b>	<b>Bivirkning</b>
Øjne	Ikke almindelig	Unormal følelse i øjet, øjenirritation, øjenkløe, hævede øjne, øget tåreflåd, okulært ubehag, fotofobi, okklusion af retinalarterie, sløret syn, nedsat syn
Øre og labyrint	Ikke almindelig	Ørepine, hyperacusis
Hjerte	Ikke almindelig	Myokardieinfarkt
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypertension
	Ikke almindelig	Dyb venetrombose, trombose i vena jugularis, vasokonstriktion
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Epistaksis, dyspnø
	Ikke almindelig	Hæmoptyse, tilstoppet næse, lungeemboli
Mave-tarm-kanalen	Almindelig	Kvalme, diarré, opkastning, smerter i øverste del af maven, flatulens
	Ikke almindelig	Mavebesvær, oppustet mave, smerter i nederste del af maven, anorektale varicer, forstoppelse, opstød, gastroøsofageal refluxsygdom, glossodyn, hæmorider, oral paræstesi, hævet tunge, tungesygdom
Lever og galdeveje	Ikke almindelig	Portvenetrombose
Hud og subkutane væv	Almindelig	Udslæt, akne, petekkier, kløe
	Ikke almindelig	Alopeci, tør hud, ekkymose, hyperhidrose, pigmentsygdom, kløende udslæt, hudblødning, hudirritation
Knogler, led, muskler og bindevæv	Almindelig	Artralgi, rygsmerter, ekstremitetssmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter
	Ikke almindelig	Artropati, ekstremitetsubehag, muskeltkræmper, muskelsvaghed, muskuloskeletale brystmerter
Nyrer og urinveje	Ikke almindelig	Hæmaturi
Det reproduktive system og mammae	Ikke almindelig	Menoragi, smerter i brystvorterne
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed
	Almindelig	Asteni
	Ikke almindelig	Brystubehag, sult, smerter, perifer hævelse
Undersøgelser	Almindelig	Forhøjet blodsukker, forhøjet trombocytal, nedsat blodsukker, forhøjet antal triglycerider i blodet, forhøjet lactadehydrogenase i blodet, nedsat trombocytal, forhøjet alaninaminotransferase, forhøjet gastrin i blodet
	Ikke almindelig	Forhøjet aspartataminotransferase, forhøjet blodtryk, uregelmæssig hjerterefrekvens, forhøjede leverenzzymer

\* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### Tromboemboliske hændelser

I de kliniske forsøg ADAPT-1 og ADAPT-2 var der hos patienter med trombocytopeni og kronisk leversygdom 1 bivirkning i forbindelse med behandlingen i form af portvenetrombose hos en patient (n = 1/430), som blev rapporteret 14 dage efter afslutning af behandlingen med Doptelet. Denne bivirkning blev vurderet at være ikke alvorlig.

I de fire puljede kliniske studier med patienter med kronisk immun trombocytopeni blev der observeret tromboemboliske hændelser hos 7 % (9/128) af patienterne. Den eneste tromboemboliske hændelse, som opstod hos flere end 1 enkelt patient, var apopleksi hos 1,6 % (2/128).

### Trombocytopeni efter seponering af behandling hos patienter med kronisk immun trombocytopeni

I de 4 puljede kliniske studier med patienter med kronisk immun trombocytopeni blev der observeret forbigående fald i trombocytaltal til niveauer, der var lavere end *baseline*, efter seponering af behandling hos 8,6 % (11/128) af patienter i behandling med avatrombopag.

### Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner, herunder pruritus, udslæt, hævet ansigt og hævet tunge.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Der er ingen specifik antidot mod en overdosis af avatrombopag. I tilfælde af overdosering eller mistanke om overdosering skal dosering af Doptelet seponeres og trombocytaltallet overvåges nøje, da avatrombopag øger trombocytaltallet på en dosisafhængig måde.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, andre systemiske hæmostatika, ATC-kode: B02BX08

#### Virkningsmekanisme

Avatrombopag er en oralt aktiv, lavmolekylær trombopoietin (TPO)-receptoragonist, som stimulerer proliferation og differentiering af megakaryocytter fra progenitorceller i knoglemarven, hvilket medfører øget produktion af trombocytter. Avatrombopag konkurrerer ikke med TPO om binding til TPO-receptoren og har en additiv virkning med TPO på trombocytproduktionen.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### Studier af kronisk leversygdom

Avatrombopags virkning og sikkerhed ved behandling af voksne patienter med kronisk leversygdom og et trombocytaltal  $< 50 \times 10^9/l$ , for hvem et indgreb var planlagt, blev undersøgt i 2 randomiserede, dobbeltblinde, placebokontrollerede fase 3-multicenterstudier med identisk design (ADAPT-1 og

ADAPT-2). I hvert studie blev patienterne randomiseret til kohorten med lavt trombocytaltal ved *baseline* ( $< 40 \times 10^9/l$ ) eller kohorten med højt trombocytaltal ved *baseline* ( $\geq 40$  til  $< 50 \times 10^9/l$ ) på baggrund af deres trombocytaltal ved *baseline*. Patienterne blev derefter randomiseret 2:1 til at få enten avatrombopag eller placebo.

Patienterne i kohorten med lavt trombocytaltal ved *baseline* fik 60 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo en gang dagligt i 5 dage, og patienterne i kohorten med højt trombocytaltal ved *baseline* fik 40 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo en gang dagligt i 5 dage. Egnede patienter fik deres indgreb planlagt (indgreb med lav blødningsrisiko som for eksempel endoskopi og koloskopi (60,8 %), moderat blødningsrisiko som for eksempel leverbiopsi og kemoembolisering for HCC (17,2 %) eller høj blødningsrisiko som for eksempel tandbehandlinger og radiofrekvensablation (22,1 %) 5 til 8 dage efter deres sidste dosis af behandlingen. Patientpopulationerne i kohorterne med lavt og højt trombocytaltal ved *baseline* var ens og bestod af 66 % mænd og 35 % kvinder, medianalderen var 58 år, og 61 % var hvide, 34 % var asiater og 3 % var sorte. I alt 24,8 % af patienterne var  $\geq 65$  år, 4,6 % var  $\geq 75$  år, og kun 1 (0,2 %) var  $\geq 85$  år. Patienternes MELD-scoring lå i intervallet  $< 10$  (37,5 %), fra 10 til 14 (46,3 %) og fra  $> 14$  til  $< 24$  (16,2 %) og omfattede patienter med CTP klasse A (56,4 %), klasse B (38,1 %) og klasse C (5,6 %).

I ADAPT-1 blev i alt 231 patienter randomiseret: 149 patienter til avatrombopag-gruppen og 82 patienter til placebo-gruppen. I kohorten med lavt trombocytaltal ved *baseline* var det gennemsnitlige trombocytaltal ved *baseline* for den gruppe, der fik behandling med avatrombopag,  $31,1 \times 10^9/l$ , og for den gruppe, der fik placebo, var det  $30,7 \times 10^9/l$ . I kohorten med højt trombocytaltal ved *baseline* var det gennemsnitlige trombocytaltal ved *baseline* for de patienter, der fik behandling med avatrombopag,  $44,3 \times 10^9/l$ , og for den gruppe, der fik placebo, var det  $44,9 \times 10^9/l$ .

I ADAPT-2 blev i alt 204 patienter randomiseret: 128 patienter til avatrombopag-gruppen og 76 patienter til placebo-gruppen. I kohorten med lavt trombocytaltal ved *baseline* var det gennemsnitlige trombocytaltal ved *baseline* for den gruppe, der fik behandling med avatrombopag,  $32,7 \times 10^9/l$ , og for den gruppe, der fik placebo, var det  $32,5 \times 10^9/l$ . I kohorten med højt trombocytaltal ved *baseline* var det gennemsnitlige trombocytaltal ved *baseline* for de patienter, der fik behandling med avatrombopag,  $44,3 \times 10^9/l$ , og for den gruppe, der fik placebo, var det  $44,5 \times 10^9/l$ .

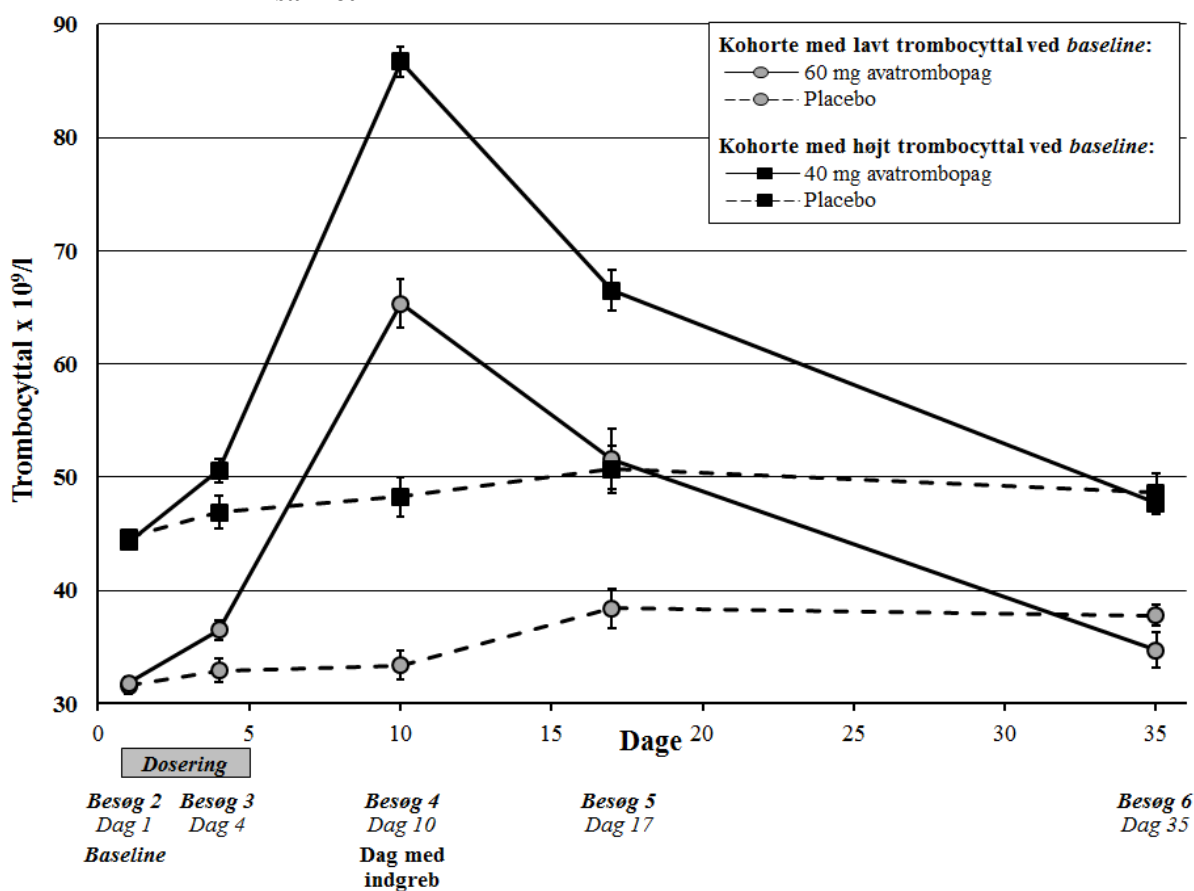
Respondere blev defineret som patienter, som ikke havde behov for trombocyttransfusion eller en nødprocedure i forbindelse med blødning efter randomisering og op til 7 dage efter et planlagt indgreb. Resultaterne vises i tabel 5.

**Tabel 5: Virkningsresultater i hht. kohorte efter trombocytaltal ved *baseline* og behandlingsgruppe – ADAPT-1 og ADAPT-2**

Kohorte med lavt trombocytaltal ved <i>baseline</i> (< 40 x 10 <sup>9</sup> /l)				
Kategori	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
<b>Andel af forsøgsdeltagere, som ikke havde behov for trombocyttransfusion eller nødprocedure i forbindelse med blødning</b>				
Respondere 95 % CI <sup>a</sup>	23 % (11; 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0006	
<b>Andel af forsøgsdeltagere, som opnåede et trombocytaltal ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/l på dagen for indgrebet</b>				
Respondere 95 % CI <sup>a</sup>	4 % (0; 10)	69 % (59; 79)	7 % (0; 15)	67 % (56; 78)
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Ændring i trombocytaltal fra <i>baseline</i> til dagen for indgrebet</b>				
Middel (SD) x 10 <sup>9</sup> /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Median x 10 <sup>9</sup> /l	0,5	28,3	0,5	28,0
P-værdi <sup>c</sup>	<0,0001		<0,0001	
Kohorte med højt trombocytaltal ved <i>baseline</i> (≥ 40 til < 50 x 10 <sup>9</sup> /l)				
Kategori	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
<b>Andel af forsøgsdeltagere, som ikke havde behov for trombocyttransfusion eller nødprocedure i forbindelse med blødning</b>				
Respondere 95 % CI <sup>a</sup>	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Andel af forsøgsdeltagere, som opnåede et trombocytaltal ≥ 50 × 10<sup>9</sup>/l på dagen for indgrebet</b>				
Respondere 95 % CI <sup>a</sup>	21 % (7; 34)	88 % (80; 96)	39 % (23; 56)	93 % (87; 100)
P-værdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Ændring i trombocytaltal fra <i>baseline</i> til dagen for indgrebet</b>				
Middel (SD) x 10 <sup>9</sup> /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Median x 10 <sup>9</sup> /l	0,0	33,0	3,3	41,3
P-værdi <sup>c</sup>	<0,0001		<0,0001	
a Tosidet 95 % konfidensinterval baseret på normalfordelingstilnærmelse.				
b Cochran-Mantel-Haenszel-test.				
c Wilcoxon-rangsumstest.				

Der blev observeret en målt stigning i trombocytaltal i begge avatrombopag-grupper over tid med start på dag 4 efter administration. Tallene nåede deres højeste værdier på dag 10-13 og var vendt tilbage til værdier nær *baseline* på dag 35 (figur 1). Det gennemsnitlige trombocytaltal forblev større end eller lig med 50 x 10<sup>9</sup>/l på dag 17 (besøg 5).

**Figur 1: Gennemsnitligt trombocytaltal (+/- standardafvigelse) efter dag fra start af dosering i hht. kohorte efter trombocytaltal ved *baseline* og behandlingsgruppe – ADAPT1 og ADAPT-2 samlet**



Avatrombopags virkning var ens i de forskellige undergrupper i den samlede fase 3-studiepopulation (ADAPT-1 og ADAPT-2). Andelen af forsøgsdeltagere, som ikke havde behov for trombocyttransfusion eller en nødprocedure i forbindelse med blødning var stort set ens i de forskellige undergrupper.

### Studier af kronisk immun trombocytopeni

Doptelets virkning hos voksne patienter med kronisk immun trombocytopeni blev evalueret i et fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie (studie 302). Patienterne havde tidligere fået en eller flere tidligere behandlinger mod kronisk immun trombocytopeni og havde et gennemsnitligt trombocytaltal < 30 x 10<sup>9</sup>/l ved screening og *baseline*. Patienterne blev centralt stratificeret efter splenektomistatus, trombocytaltal ved *baseline* (≤ 15 eller > 15 x 10<sup>9</sup>/l), og brug af samtidig medicin for kronisk immun trombocytopeni, og blev dernæst randomiseret (2:1) til at få enten avatrombopag eller placebo i 6 måneder. Patienterne fik en startdosis på 20 mg en gang dagligt, med efterfølgende doser titreret baseret på trombocytrespons.

Endvidere kunne patienterne nedtrappe samtidige lægemidler til behandling af ITP og få behovsbehandlinger i henhold til lokal standardbehandling. Mere end halvdelen af alle patienter i hver behandlingsgruppe havde fået ≥ 3 tidligere ITP-behandlinger, og 29 % af patienterne i placebogruppen og 34 % af patienterne i avatrombopag-gruppen havde fået en tidligere splenektomi.

Niogfyrre patienter blev randomiseret, 32 til avatrombopag og 17 til placebo, med tilsvarende middel [SD] trombocytaltal ved *baseline* i de 2 behandlingsgrupper hhv. (14,1 [8,6] x 10<sup>9</sup>/l og 12,7 [7,8] x 10<sup>9</sup>/l). Medianalderen var 44 år, 63 % var kvinder og 94 % var kaukasiske, 4 % asiater og 2 % sorte. I alt 8,2 % af patienterne var ≥ 65 år, og ingen patienter var ≥ 75 år. Medianvarigheden af eksponering var 26 uger for avatrombopagbehandlede patienter og 6 uger for placebobehandlede

patienter. Det primære virkningsresultat i dette studie var det kumulative antal uger, hvor trombocytallet var  $\geq 50 \times 10^9/l$  i løbet af den 6-måneders behandlingsperiode uden behovsbehandling. Avatrombopagbehandlede patienter havde en længere varighed af trombocytaltal  $\geq 50 \times 10^9/l$  uden behovsbehandling end dem, som fik placebo (hhv. median 12,4 [0, 25] vs. 0 [0, 2] uger,  $p < 0,0001$ ) (se tabel 6).

**Tabel 6: Kumulativt antal uger med trombocytrespons – Studie 302**

Primært virkningsresultat	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
<b>Kumulativt antal uger med trombocytrespons*</b>		
Middel (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Median	12,4	0,0
Min.; Maks.	0; 25	0; 2
p-værdi af Wilcoxon rank sum test	< 0,0001	

\* Kumulativt antal uger med trombocytrespons defineres som det samlede antal uger, hvor trombocytallet var  $\geq 50 \times 10^9/l$  i løbet af 6 måneders behandling uden behovsbehandling.

Endvidere havde en større andel patienter i behandlingsgruppen med avatrombopag et trombocytaltal  $\geq 50 \times 10^9/l$  på dag 8 sammenlignet med placebo (hhv. 21/32, 66 % vs. 0/17, 0,0 %; 95 % CI (47; 86);  $p < 0,0001$ ). Kun få forsøgsdeltagere fik samtidige lægemidler til behandling af ITP ved *baseline*, men en større andel af patienter i behandlingsgruppen med avatrombopag havde en reduktion i brugen af samtidige lægemidler til behandling af ITP sammenlignet med placebo (hhv. 5/15, 33 % vs. 0/7, 0,0 %; 95 % CI (12; 62);  $p = 0,1348$ ).

### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Doptelet i alle undergrupper af den pædiatriske population ved trombocytopeni sekundært til leversygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Absorption

Plasmakoncentrationstidskurven efter oral administration af avatrombopag var kendetegnet ved en kort latenstid (0,5 - 0,75 timer) med højeste eksponering 6 - 8 timer efter administration. I et farmakokinetisk studie med flere doser administreret til raske frivillige blev *steady state* nået på dag 5 med dosering. Der blev gennemført åbne, randomiserede kliniske forsøg med *cross-over*-replikatedesign med raske forsøgsdeltagere for at vurdere virkningerne af fødevarer med højt og lavt fedtindhold på avatrombopags biotilgængelighed og farmakokinetiske variabilitet. Administration sammen med mad, uanset type, havde ingen klinisk vigtige virkninger på hastigheden ( $C_{max}$ ) eller omfanget (AUC) af eksponering for avatrombopag. Der var dog en signifikant reduktion (på ca. 50 %) i den inter- og intraindividuelle variabilitet af avatrombopags AUC og  $C_{max}$  ved administration sammen med mad (se pkt. 4.2 og 4.5).

### Interaktion med fødevarer

Samtidig administration af avatrombopag og et måltid med enten højt eller lavt fedtindhold medførte ikke klinisk vigtige ændringer i hastigheden eller omfanget af absorption af avatrombopag. Administration af avatrombopag med både et måltid med højt og lavt fedtindhold reducerede dog avatrombopags inter- og intraindividuelle farmakokinetiske variabilitet med ca. 50 %. Det anbefales derfor, at avatrombopag administreres sammen med mad (se pkt. 4.2).



## Fordeling

*In vitro*-studier tyder på, at avatrombopag er stærkt bundet til humane plasmaproteiner (> 96 %). Avatrombopags tilsyneladende fordelingsvolumen hos patienter med trombocytopeni og kronisk leversygdom baseret på farmakokinetisk populationsanalyse er omtrent 180 l, og det tilsyneladende fordelingsvolumen hos patienter med kronisk immun trombocytopeni er ca. 235 l, hvilket tyder på, at avatrombopags fordeling er ekstensiv.

## Biotransformation

Avatrombopags oxidative metabolisme medieres hovedsagelig via CYP2C9 og CYP3A4. Avatrombopag er et substrat for p-glykoprotein (P-gp)-medieret transport. Der forventes ingen klinisk betydende forskel i trombocytstigningen, når avatrombopag administreres samtidigt med en stærk P-gp-hæmmer. På baggrund af *in vitro*-studier forventes ingen andre transportproteiner (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 og OAT3) at spille en signifikant rolle i omsætningen af avatrombopag.

**Tabel 7: Lægemiddelinteraktioner: Ændringer i avatrombopags farmakokinetik ved tilstedeværelse af et samtidigt administreret lægemiddel**

Samtidigt administreret lægemiddel*	Geometrisk middelværdi [90 % CI] for avatrombopags farmakokinetik med/uden et samtidigt administreret lægemiddel (ingen virkning = 1,00)	
	AUC <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Stærk CYP3A-hæmmer</b>		
Itraconazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
<b>Moderat CYP3A- og CYP2C9-hæmmer</b>		
Fluconazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
<b>Moderat CYP2C9- og stærk CYP3A-induktor</b>		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
<b>P-gp-hæmmer</b>		
Ciclosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
<b>P-gp- og moderat CYP3A-hæmmer</b>		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

\* ved *steady state*, undtagen ciclosporin, som blev administreret som en enkelt dosis

### Avatrombopags virkning

Avatrombopag hæmmer ikke CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A, inducerer ikke CYP1A, CYP2B6, CYP2C og CYP3A og inducerer CYP2C8 og CYP2C9 svagt *in vitro*.

Avatrombopag hæmmer organisk aniontransportør (OAT) 1 og 3 samt brystcancerresistensprotein (BCRP), men ikke organisk aniontransportørpolypeptid (OATP) 1B1 og 1B3 og organisk kationtransportør (OCT) 2 *in vitro*.

### Virkning af transportproteiner

Avatrombopag er et substrat for P-glykoprotein (P-gp)-medieret transport (se tabel 7). Avatrombopag er ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 og OAT3.

## Elimination

Avatrombopag udskilles overvejende via fæces. Efter administration af en enkelt dosis på 20 mg <sup>14</sup>C-avatrombopag til raske frivillige mænd blev 88 % af dosen genfundet i fæces og 6 % i urin. Af de 88 % af lægemiddelrelateret materiale i fæces blev 77 % identificeret som moderstof (34 %) og 4-hydroxymetabolit (44 %). Der blev ikke påvist nogen metabolitter af avatrombopag i plasma.

Avatrombopags gennemsnitlige plasmaeliminationshalveringstid (%CV) er ca. 19 timer (19 %). Avatrombopags middelclearance (%CV) anslås at være 6,9 l/t (29 %).

## Linearitet

Avatrombopag udviste dosisproportional farmakokinetik efter enkelte doser fra 10 mg (0,5 gange den laveste godkendte dosis) til 80 mg (1,3 gange den højeste anbefalede dosis).

## Særlige populationer

### *Ældre*

En farmakokinetisk populationsanalyse af plasmakoncentrationer af avatrombopag fra kliniske studier med raske forsøgsparticipanter og patienter med trombocytopeni som følge af kronisk leversygdom eller raske forsøgsparticipanter og patienter med ITP, som omfattede hhv. 11 % (84/787) og 4 % (24/577) af studiepopulationen  $\geq 65$  år, tyder på, at eksponering for avatrombopag ikke påvirkes af alder (se pkt. 4.2).

### *Race eller etnisk oprindelse*

En farmakokinetisk populationsanalyse af plasmakoncentrationer af avatrombopag fra de kliniske studier med raske forsøgsparticipanter, patienter med trombocytopeni som følge af kronisk leversygdom og patienter med ITP indikerede, at eksponering for avatrombopag var ens på tværs af de forskellige undersøgte racer.

### *Nedsat nyrefunktion*

Studier med mennesker påviste, at nyrerne ikke er en vigtig eliminationsvej for hverken uændret avatrombopag eller dets metabolitter. På baggrund af avatrombopags kendte metaboliske profil og det faktum, at kun 6 % af dosen udskilles i urin, anses sandsynligheden for, at nedsat nyrefunktion påvirker avatrombopags farmakokinetik, for at være meget lille (se pkt. 4.2 og 4.8).

Den farmakokinetiske populationsanalyse af avatrombopag hos raske forsøgsparticipanter og forsøgsparticipanter med trombocytopeni som følge af kronisk leversygdom indikerede lignende eksponeringer mellem raske forsøgsparticipanter og forsøgsparticipanter med let og moderat nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} \geq 30$  ml/min, Cockcroft-Gault).

Avatrombopags farmakokinetik og farmakodynamik er ikke blevet undersøgt hos patienter med svært nedsat nyrefunktion ( $\text{CrCl} < 30$  ml/min, Cockcroft-Gault), herunder patienter med behov for hæmodialyse.

### *Nedsat leverfunktion*

En farmakokinetisk populationsanalyse evaluerede avatrombopag-plasmaeksponeringer hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion baseret på MELD-scorer (Model for End-Stage Liver Disease) og Child-Turcotte-Pugh-scorer. Der blev ikke observeret klinisk vigtige forskelle i avatrombopag-eksponeringen mellem patienter med Child-Turcotte-Pugh-scorer (interval = 5 til 12) eller MELD-scorer (interval = 4 til 23) og raske forsøgsparticipanter.

Avatrombopag-plasmaeksponeringen var sammenlignelig hos patienter med kronisk leversygdom sekundært til viral hepatitis (n = 242), non-alkoholisk steatohepatitis (n = 45) og alkoholisk leversygdom (n = 49) i de pivotale fase 3-studier og var også sammenlignelig med raske forsøgsparticipanter (n = 391). Da der foreligger begrænsede oplysninger, bør avatrombopag kun bruges hos patienter med Child-Pugh-klasse C, hvis de forventede fordele opvejer de forventede risici.

### 5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Avatrombopag stimulerer ikke produktion af trombocytter hos mus, rotter, aber eller hunde på grund af den unikke TPO-receptorspecificitet. Derfor modellerer data fra disse dyreforsøg ikke fuldt ud potentielle bivirkninger relateret til stigninger i trombocytantal som følge af administration af avatrombopag til mennesker.

I non-kliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i tilstrækkelig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans. Avatrombopags primære toksicitet i pivotale studier med gentagne doser fandtes i mavesækken ved høje doser med tilstrækkelige sikkerhedsmargener sammenlignet med eksponeringen ved den maksimalt anbefalede humane dosis. Disse virkninger var reversible, også i studier af kronisk toksicitet.

#### Karcinogenese

I toårige karcinogenicitetsstudier med mus og rotter opstod der gastriske neuroendokrincelletumorer (enterokromaffin-lignende celler, ECL-celler) (karcinoider) i mavesækken ved høje doser. De gastriske karcinoider blev anset for sandsynligvis at skyldes længerevarende hypergastrinæmi, som blev observeret i toksicitetsstudier. Hypergastrinæmi-relaterede gastriske karcinoider hos gnavere anses generelt for at have lav risiko eller relevans for mennesker.

Avatrombopag var ikke mutagent i en *in vitro*-analyse af bakteriel tilbagemutation (AMES) eller klastogent i en *in vitro*-analyse af humane lymfocytchromosomafvigelser eller i en *in vivo*-mikronukleusanalyse af knoglemarv hos rotter.

#### Toksikologi og/eller farmakologi i dyr

I toksicitetsstudier med gentagne doser med en varighed på 4 uger eller længere blev der observeret behandlingsrelaterede gastriske læsioner hos mus, rotter og cynomolgusaber. Hos disse arter var avatrombopag forbundet med histopatologiske ændringer i fundusslimhinden i kirtelmaven, der er kendetegnet ved degeneration af kirtelepitelet med et fald i modne parietalceller. Denne virkning var ikke forbundet med inflammatorisk respons eller tegn på erosion eller sår dannelse. De gastriske læsioners sværhedsgrad afhang af dosis og varighed af administration af avatrombopag og viste en klar tendens mod reversibilitet i restitutionperioden. Eksponeringen (AUC) ved doser, som ikke viste gastriske læsioner i nogen arter, var 3 til 33 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den maksimalt anbefalede dosis til mennesker (MRHD).

#### Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Avatrombopag påvirkede ikke fertiliteten eller den tidlige embryoniske udvikling ved eksponeringer hos han- og hunrotter, der var henholdsvis 22 gange og 114 gange højere end det AUC, der blev observeret hos patienter, som fik den anbefalede dosis på 60 mg en gang dagligt.

#### Udskillelse i mælk

Avatrombopag fandtes i mælken hos diegivende rotter efter oral administration af radioaktivt mærket avatrombopag. De farmakokinetiske parametre for avatrombopag i mælk svarede til dem i plasma, med et eksponeringsforhold for avatrombopag-relateret radioaktivitet (mælk til plasma) på 0,94.

#### Juvenile dyreforsøg

I et 10-ugers toksikologisk forsøg med ungrøtter blev avatrombopag administreret ved doser fra 20 til 300 mg/kg/dag. Der var ingen testrelateret mortalitet eller kliniske tegn ved doser op til 300 mg/kg/dag. I maven opstod der dosisafhængig degeneration, regenerativ hyperplasi og atrofi af kirtelepitelet ved 100 og 300 mg/kg/dag; eksponeringer ved 100 mg/kg/dag hos hanrotter var 14 gange AUC hos patienter ved den maksimalt anbefalede dosis på 60 mg en gang dagligt. Avatrombopag

forårsagede ikke gastriske ændringer hos unge hanrotter ved eksponeringer 7 gange den AUC, der blev observeret hos patienter ved den maksimalt anbefalede dosis på 60 mg en gang dagligt. Der blev også observeret en øget forekomst af baggrunds fokal mineralisering i nyrene på hunrotter ved 300 mg/kg/dag (eksponeringen hos hunrotter var 50 gange den humane eksponering baseret på AUC ved den daglige dosis på 60 mg).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

#### Tabletter

Lactosemonohydrat

MikrokrySTALLINSK cellulose (E460(i))

Crospovidon type B (E1202)

Silica, kolloid vandfri (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Filmovertræk

Polyvinylalkohol (E1203)

Talcum (E553b)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Gul jernoxid (E172)

### **6.2 Uforligneligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

5 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Bliester (polyamid og polyvinylchlorid-lamineret aluminiumsfilM med perforerbar aluminiums- og polyethylentereftalatfolie) med enten 10 eller 15 filmovertrukne tabletter. En æske indeholder én bliester med 10 eller 15 filmovertrukne tabletter eller to bliesters med 15 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

EU/1/19/1373/003

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 20. juni 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR  
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doptelet 20 mg filmovertrukne tabletter  
avatrombopag

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

En filmovertrukket tablet indeholder avatrombopagmaleat svarende til 20 mg avatrombopag.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Indeholder lactose. Se indlægssedlen for at få yderligere oplysninger.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

10 filmovertrukne tabletter  
15 filmovertrukne tabletter  
30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.  
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Doptelet 20 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**

**BLISTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Doptelet 20 mg tabletter  
avatrombopag

**2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

### Doptelet 20 mg filmovertrukne tabletter avatrombopag

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

#### Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Doptelet
3. Sådan skal du tage Doptelet
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Doptelet indeholder et aktivt stof, der kaldes avatrombopag. Det tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes trombopoietin-receptor-agonister.

Doptelet bruges til voksne med kronisk leversygdom til at behandle et lavt antal blodplader (lavt trombocytantal, trombocytopeni), inden de skal have udført et indgreb, hvor der er risiko for blødning.

Doptelet bruges til at behandle voksne med lavt antal blodplader på grund af kronisk primær immunn trombocytopeni (ITP), når en tidligere behandling af ITP (f.eks. kortikosteroider eller immunoglobuliner) ikke har virket godt nok.

Doptelet virker ved at hjælpe med at øge antallet af blodplader i blodet. Blodplader er blodlegemer, som hjælper blodet med at størkne og dermed mindsker eller forebygger blødning.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Doptelet

##### Tag ikke Doptelet

- hvis du er allergisk over for avatrombopag eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i afsnit 6). Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Doptelet, hvis du er i tvivl.

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Doptelet, hvis:

- du har risiko for blodpropper i dine blodårer, eller hvis nogen i din familie har haft en blodprop
- du har en anden blodsygdom, kendt som myelodysplastisk syndrom (MDS). Hvis du tager Doptelet, kan det forværre MDS.

Du kan have **højere risiko for at få blodpropper** med alderen, eller hvis:

- du har været sengeliggende igennem længere tid
- du har kræft
- du tager p-piller eller får hormonbehandling
- du er blevet opereret eller er kommet til skade for nylig
- du er meget overvægtig
- du ryger
- du har fremskreden, kronisk leversygdom.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, inden du tager Doptelet, hvis noget af ovenstående gælder for dig, eller hvis du er i tvivl.

### **Blodprøver til måling af antal blodplader**

Hvis du stopper med at tage Doptelet, vil dit antal blodplader sandsynligvis blive lavere, som før behandlingen eller endda lavere, med risiko for blødning. Dette kan ske i løbet af nogle dage. Antallet af blodplader vil blive overvåget, og lægen vil tale med dig om passende forholdsregler.

### **Prøver til kontrol af din knoglemarv**

Hos personer, som har problemer med knoglemarven, kan lægemidler som Doptelet forværre problemerne. Tegn på ændringer i knoglemarven kan konstateres som unormale resultater i dine blodprøver. Lægen vil muligvis også tage en direkte prøve af din knoglemarv under behandlingen med Doptelet.

### **Børn og unge**

Doptelet må ikke gives til personer under 18 år. Dette lægemiddels sikkerhed og virkning hos personer i denne aldersgruppe kendes ikke.

### **Brug af anden medicin sammen med Doptelet**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin.

Hvis du tager andre lægemidler mod ITP, skal du muligvis tage en lavere dosis eller stoppe med at tage dem, mens du tager Doptelet.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel. Doptelet frarådes under graviditeten og til kvinder, som kan blive gravide, og som ikke bruger prævention.

Hvis du ammer, skal du spørge lægen eller apotekspersonalet til råds, inden du tager Doptelet. Dette lægemiddel kan passere over i modermælken. Din læge vil hjælpe dig med at beslutte, om fordelene ved amning opvejer eventuelle risici for dit barn, mens du ammer.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Doptelet forventes ikke at påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller cykel eller til at bruge værktøj og maskiner.

### **Doptelet indeholder lactose**

Doptelet indeholder lactose (en type sukker). Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

## **3. Sådan skal du tage Doptelet**

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Hvis du har kronisk leversygdom og et lavt antal blodplader, skal dit indgreb være planlagt til at blive udført 5 til 8 dage efter den sidste dosis Doptelet.

Hvis du har kronisk immun trombocytopeni, vil lægen fortælle dig, hvor meget Doptelet du skal tage, og hvor ofte du skal tage det.

### **Så meget skal du tage**

#### Hvis du har kronisk leversygdom og dit invasive indgreb er planlagt

- Doptelet fås i 20 mg tabletter. Den sædvanlige anbefalede dosis er enten 40 mg (2 tabletter) eller 60 mg (3 tabletter) hver dag i 5 dage i træk.
- Din dosis afhænger af antallet af blodplader i dit blod (dit trombocytaltal).
- Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem.

#### Hvis du har kronisk immun trombocytopeni

- Den sædvanlige anbefalede startdosis er 20 mg (1 tablet) om dagen. Hvis du tager visse andre lægemidler, skal du muligvis have en anden startdosis.
- Lægen eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem.
- Lægen vil regelmæssigt overvåge dit antal blodplader og justere din dosis efter behov.

### **Indtagelse af lægemidlet**

- Tabletterne skal synkes hele og tages sammen med mad på samme tidspunkt hver dag, du tager Doptelet.

#### Hvis du har kronisk leversygdom og et lavt antal blodplader

- Begynd at tage Doptelet 10 til 13 dage før dit planlagte medicinske indgreb.
- Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem.

#### Hvis du har kronisk immun trombocytopeni

- Din læge eller apotekspersonalet vil fortælle dig, hvor mange tabletter du skal tage, og hvornår du skal tage dem.

### **Hvis du har taget for meget Doptelet**

- Tal med en læge eller apotekspersonalet med det samme.

### **Hvis du har glemt at tage Doptelet**

- Tag den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om det, og tag derefter den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Doptelet**

Du skal tage Doptelet så længe, som din læge har fortalt dig. Du må ikke holde op med at tage Doptelet, medmindre lægen beder dig om det.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.



#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger.

**De følgende bivirkninger er rapporteret at være forbundet med behandling med Doptelet hos voksne patienter med kronisk leversygdom:**

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- træthed

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- lavt antal røde blodlegemer (blodmangel/anæmi)
- blodprop i portvenen (et blodkar, der fører blod til leveren fra tarmene), hvilket kan medføre smerter eller hævelser i den øverste del af maven
- knoglesmerter
- muskelømhed
- feber.

**Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængelige data)

- allergiske reaktioner, herunder hævet ansigt, hævet tunge og hudændringer, såsom udslæt og kløe

**De følgende bivirkninger er rapporteret at være forbundet med behandling med Doptelet hos voksne patienter med kronisk primær immun trombocytopeni:**

**Meget almindelige** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- træthed
- hovedpine

**Almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- rygsmerter, muskelsmerter, ledsmerter, smerter i arme eller ben
- ubehag eller smerter i knogler, muskler, ledbånd, sener og nerver
- kvalme, diarré, opkastning, mavesmerter, luft i maven
- svimmelhed, ubehag i hovedet, migræne
- nedsat appetit
- svaghed
- næseblødninger
- hududslæt, kløe, akne, røde pletter på huden
- brændende, prikkende eller følelsesløs fornemmelse, ofte kaldet en "sovende fornemmelse"
- forstørret milt
- åndenød
- forhøjet blodtryk
- tendens til blå mærker eller blødning (lavt antal blodplader)

**Almindelige bivirkninger, der kan konstateres i blodprøver**

- forhøjede fedtstoffer (kolesterol, triglycerider)
- forhøjet eller nedsat blodsukker (glucose)
- forhøjet leverenzym (alaninaminotransferase)
- forhøjet lactatdehydrogenase
- forhøjet gastrin
- nedsat antal røde blodlegemer (anæmi)
- forhøjet eller nedsat antal blodplader

**Ikke almindelige** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- rødme, hævelse og smerter i en vene forårsaget af en blodprop
- smerter, hævelse og ømhed i et af dine ben (sædvanligvis læggen) med varm hud i det berørte område (tegn på en blodprop i en dyb vene)
- blodpropper i de vener, som fører blodet væk fra hjernen
- indsnævring af blodkarrene (vasokonstriktion)
- pludselig åndenød, især når den ledsages af stærk smerte i brystkassen og/eller hurtig vejrtrækning, som kan være tegn på en blodprop i lungerne
- blokering eller indsnævring af venen, der fører blod til leveren
- slagtilfælde eller mildt slagtilfælde
- hjerteanfald
- uregelmæssige hjerteslag
- hæmorider
- udvidelse af rektale vener
- inflammation (hævelse) og infektion i næse, bihuler, hals, mandler eller mellemøre (øvre luftvejsinfektion)
- ardannelse i knoglemarven
- tab af vand eller legemsvæsker (dehydrering)
- øget appetit, sult
- humørudsving
- unormal tankegang
- ændringer i smags- og lugtesans, hørelse, syn
- øjenproblemer, herunder irritation, ubehag, kløe, hævelse, tåreflod, lysfølsomhed, sløret syn, nedsat syn, synstab
- ørepine
- øget følsomhed over for hverdagslyde
- ophostning af blod
- tilstoppet næse
- smerter, besvær eller oppustning af mave
- forstoppelse
- opstød
- syrerrefluks
- brændende eller sviende fornemmelse i munden
- følelsesløshed i munden, hævet tunge, tungeproblemer
- følelsesløshed
- hårtab
- bylder
- tør hud
- mørkelilla pletter på huden (udsivning af blod fra blodkar, blå mærker)
- overdreven svedtendens
- ændringer i hudfarve
- kløende udslæt
- hudirritation
- unormalt led
- muskelkramper, muskelsvaghed
- blod i urinen
- kraftig menstruation
- smerter i brystvorterne
- brystsmerter
- smerter
- hævede ben eller arme

### **Ikke almindelige bivirkninger der kan konstateres i blodprøver**

- bakterier i blodet
- forhøjet antal hvide blodlegemer
- nedsat jern i blodet
- forhøjet leverenzym (aspartataminotransferase), unormale leverprøver

### **Ikke kendt** (hyppigheden kan ikke beregnes ud fra tilgængeligedata)

- allergiske reaktioner, herunder hævet ansigt, hævet tunge og hudændringer, såsom udslæt og kløe

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Tag ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hvert blisterkort efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Doptelet indeholder:**

- Aktivt stof: avatrombopag. En filmovertrukket tablet indeholder avatrombopagmaleat svarende til 20 mg avatrombopag.
- Øvrige indholdsstoffer:  
Tabletkerne: lactosemonohydrat (se afsnit 2, "Doptelet indeholder lactose"); mikrokrySTALLINSK cellulose [E460(i)]; crospovidon type B [E1202]; silica, kolloid vandfri [E551]; magnesiumstearat [E470b].  
Filmovertræk: polyvinylalkohol [E1203]; talcum [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; titandioxid [E171]; gul jernoxid [E172].

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Doptelet 20 mg filmovertrukne tabletter er bleggule, runde tabletter, som buer ud foran og bagpå og har "AVA" trykt på den ene side og "20" på den anden.

Tabletterne udleveres i æsker med én eller to aluminiumsblisters. En blister indeholder enten 10 eller 15 tabletter.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

**Fremstiller**

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

**Denne indlægsseddel blev senest ændret MM/ÅÅÅÅ.**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.