

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doptelet 20 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat avatrombopag-maleaat equivalent aan 20 mg avatrombopag.

Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 120,8 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Lichtgele, ronde biconvexe filmomhulde tablet van 7,6 mm met “AVA” ingedrukt aan de ene zijde en “20” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Doptelet is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige trombocytopenie bij volwassen patiënten met een chronische leveraandoening die zijn ingeroosterd voor een invasieve procedure.

Doptelet is geïndiceerd voor de behandeling van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die resistent zijn tegen andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroïden, immunoglobulinen).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling dient te worden gestart door en onder toezicht te blijven van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. Doptelet dient op hetzelfde moment van de dag (bijvoorbeeld 's morgens of 's avonds) met voedsel te worden ingenomen, ook wanneer de dosis minder vaak dan eenmaal daags wordt ingenomen.

Chronische leveraandoening

Voorafgaand aan de toediening van Doptelet en op de dag van een procedure moet een trombocytentelling worden uitgevoerd om een passende toename in het aantal bloedplaatjes te kunnen vaststellen en om te zien of er geen onverwacht grote toename in het aantal bloedplaatjes optreedt bij de patiëntenpopulaties die staan vermeld in rubriek 4.4 en 4.5.

De aanbevolen dagelijkse dosis avatrombopag wordt gebaseerd op het aantal bloedplaatjes van de patiënt (zie tabel 1). De toediening moet 10 tot 13 dagen vóór de geplande procedure worden gestart. 5 tot 8 dagen na de laatste dosis avatrombopag moet de patiënt de procedure ondergaan.

Tabel 1: Aanbevolen dagelijkse dosis avatrombopag

Trombocytentelling (x10⁹/l)	Eenmaaldaagse dosis	Duur van toediening
< 40	60 mg (drie tabletten van 20 mg)	5 dagen
≥ 40 tot < 50	40 mg (twee tabletten van 20 mg)	5 dagen

Duur van de behandeling

Door de beperkte informatie die beschikbaar is, mag avatrombopag niet langer dan 5 dagen worden gebruikt.

Vergeten doses

Als een dosis overgeslagen is, moet het geneesmiddel worden ingenomen zodra dat wordt opgemerkt. Er mag niet ineens een dubbele dosis worden ingenomen ter compensatie van een overgeslagen dosis. De volgende dosis moet de volgende dag op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Chronische immuuntrombocytopenie

Gebruik de laagste dosis Doptelet die nodig is om een trombocytenaantal $\geq 50 \times 10^9/l$ te bereiken en te handhaven, zoals noodzakelijk om het risico op bloedingen te reduceren. Gebruik avatrombopag niet om trombocytenaantallen te normaliseren. In klinische onderzoeken stegen de aantallen trombocyten in het algemeen binnen 1 week na het starten met avatrombopag en daalden deze binnen 1 tot 2 weken na stopzetting.

Initieel dosisschema

De aanbevolen startdosis Doptelet is 20 mg (1 tablet) eenmaal daags met voedsel.

Controle en aanpassing van de dosis

Beoordeel de trombocytentellingen na het instellen van de therapie ten minste eenmaal per week totdat een stabiel aantal trombocyten $\geq 50 \times 10^9/l$ en $\leq 150 \times 10^9/l$ is bereikt. Een controle van trombocytenaantallen tweemaal per week dient te worden uitgevoerd tijdens de eerste weken van een behandeling bij patiënten die avatrombopag slechts eenmaal of tweemaal per week krijgen. Een controle tweemaal per week dient ook te worden uitgevoerd na aanpassingen van de dosis tijdens de behandeling.

Vanwege het mogelijke risico op trombocytenaantallen boven $400 \times 10^9/l$ tijdens de eerste weken van een behandeling moeten patiënten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen of symptomen van trombocytose. Wanneer een stabiel aantal trombocyten is bereikt, moeten trombocytentellingen ten minste maandelijks worden uitgevoerd. Na stopzetting van avatrombopag moeten trombocytentellingen gedurende ten minste 4 weken wekelijks worden uitgevoerd.

Aanpassingen van de dosis (zie tabel 2 en tabel 3) worden gebaseerd op de respons in de trombocytentelling. Een dagelijkse dosis van 40 mg (2 tabletten) mag niet worden overschreden.

Tabel 2: Aanpassingen van de dosis avatrombopag voor patiënten met primaire chronische immuutrombocytopenie

Trombocytentelling ($\times 10^9/l$)	Dosisaanpassing of actie
< 50 na ten minste 2 weken behandeling met avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> • Verhoog de dosis met <i>één dosisniveau</i> volgens tabel 3. • Wacht 2 weken voor het beoordelen van de effecten van dit schema en eventuele daaropvolgende dosisaanpassingen.
> 150 en ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Verlaag de dosis met <i>één dosisniveau</i> volgens tabel 3. • Wacht 2 weken voor het beoordelen van de effecten van dit schema en eventuele daaropvolgende dosisaanpassingen.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Stop met avatrombopag. • Verhoog de trombocytencntrole tot tweemaal per week. • Wanneer het aantal trombocytten lager is dan $100 \times 10^9/l$, verlaag dan de dosis met <i>één dosisniveau</i> volgens tabel 3 en start opnieuw met de therapie.
< 50 na 4 weken 40 mg avatrombopag eenmaal daags	<ul style="list-style-type: none"> • Stop met avatrombopag.
> 250 na 2 weken 20 mg avatrombopag wekelijks	<ul style="list-style-type: none"> • Stop met avatrombopag.

Tabel 3: Dosisniveaus van avatrombopag voor titratie bij patiënten met primaire chronische immuutrombocytopenie

Dosis [‡]	Dosisniveau
40 mg eenmaal daags	6
40 mg driemaal per week <i>EN</i> 20 mg op de vier overige dagen van elke week	5
20 mg eenmaal daags*	4
20 mg driemaal per week	3
20 mg tweemaal per week <i>OF</i> 40 mg eenmaal per week	2
20 mg eenmaal per week	1

* Initieel dosisschema voor alle patiënten *behalve* degenen die *matige of krachtige tweevoudige inductoren of matige of krachtige tweevoudige remmers* van CYP2C9 en CYP3A4/5 of van alleen CYP2C9 gebruiken.

[‡] Patiënten die avatrombopag minder vaak dan eenmaal daags innemen, dienen de medicatie van week tot week op dezelfde manier in te nemen.

Dosisniveau 3: op drie niet-oplopende dagen per week, bijvoorbeeld maandag, woensdag en vrijdag

Dosisniveau 2: op twee niet-oplopende dagen per week, bijvoorbeeld maandag en vrijdag

Dosisniveau 1: elke week op dezelfde dag van de week, bijvoorbeeld maandag

Als een dosis vergeten is, dienen patiënten de vergeten dosis avatrombopag in te nemen zodra zij dat opmerken. Patiënten mogen niet ineens twee doses innemen ter compensatie van een vergeten dosis; zij dienen de volgende dosis in te nemen volgens het huidige schema.

Avatrombopag kan worden toegediend als aanvulling op andere ITP-geneesmiddelen. Trombocytenaantallen dienen te worden gecontroleerd wanneer avatrombopag wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen voor de behandeling van primaire ITP om te voorkomen dat de trombocytenaantallen buiten het aanbevolen bereik vallen en om te bepalen of de dosis van een van beide geneesmiddelen dient te worden verlaagd.

Stopzetting

Stop de behandeling met avatrombopag indien het aantal trombocytten niet stijgt tot $\geq 50 \times 10^9/l$ na 4 weken toediening van de maximale dosis van 40 mg eenmaal daags. Stop de behandeling met

Doptelet indien het aantal trombocyten hoger is dan $250 \times 10^9/l$ na 2 weken toediening van de dosering van 20 mg eenmaal per week.

Aanbevolen dosering met gelijktijdig gebruikte matige of krachtige tweevoudige inductoren of remmers van CYP2C9 en CYP3A4/5 of van alleen CYP2C9 bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie

De aanbevolen startdoses avatrombopag bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie die gelijktijdige geneesmiddelen krijgen, zijn samengevat in tabel 4.

Tabel 4: Aanbevolen startdosis avatrombopag voor patiënten met primaire chronische immuuntrombocytopenie gebaseerd op gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Gelijktijdige geneesmiddelen	Aanbevolen startdosis
Matige of krachtige tweevoudige remmers van CYP2C9 en CYP3A4/5 of van alleen CYP2C9 (bijvoorbeeld fluconazol)	20 mg (1 tablet) driemaal per week
Matige of krachtige tweevoudige inductoren van CYP2C9 en CYP3A4/5 of van alleen CYP2C9 (bijvoorbeeld rifampicine, enzalutamide)	40 mg (2 tabletten) eenmaal daags

Speciale populaties

Ouderen

Aanpassing van de dosis is niet vereist voor patiënten van 65 jaar en ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornissen

Avatrombopag wordt niet uitgescheiden via de nieren en daarom is er geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met lichte of matige nierfunctiestoornissen. Avatrombopag is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornissen

Aanpassing van de dosering is niet vereist voor patiënten met lichte (Child-Pugh-klasse A) tot matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornissen.

Door de beperkte informatie die beschikbaar is, zijn de veiligheid en werkzaamheid van avatrombopag bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse C, MELD-score > 24) niet vastgesteld (zie rubriek 4.4). Voor deze patiënten wordt geen dosisaanpassing verwacht. Avatrombopag-therapie mag alleen worden gestart bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen als het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Co-existente aandoeningen

Omdat er nauwelijks of geen informatie beschikbaar is, zijn de veiligheid en werkzaamheid van avatrombopag bij volwassen patiënten met chronische ITP en het humaan immunodeficiëntievirus (HIV), het hepatitis C-virus (HCV) of personen met bekende systemische lupus erythematoses, acute hepatitis, actieve chronische hepatitis, cirrose, een lymfoproliferatieve aandoening, myeloproliferatieve aandoeningen, leukemie, myelodysplasie (MDS), gelijktijdige maligne aandoening, en een aanzienlijke cardiovasculaire ziekte (bijvoorbeeld graad III/IV congestief hartfalen, atriumfibrillatie, de status na coronaire-arteriebypassoperatie of stentplaatsing) niet vastgesteld.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van avatrombopag bij kinderen in de leeftijd tot 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Polymorfismen met functieverlies van CYP2C9

Blootstelling aan avatrombopag stijgt mogelijk bij patiënten met polymorfismen met functieverlies van CYP2C9*2 en CYP2C9*3. Bij gezonde proefpersonen (n = 2) die homozygoot waren voor deze mutaties (langzame metaboliseerders) was de blootstelling ongeveer 2 maal hoger dan bij proefpersonen met CYP2C9 van het wildtype.

Wijze van toediening

Doptelet is bedoeld voor oraal gebruik en de tabletten moeten met voedsel worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombotische/trombo-embolische voorvallen

Van patiënten met een chronische leveraandoening is bekend dat ze een verhoogd risico hebben op trombo-embolische voorvallen. Trombose van de leverpoortader is met een toegenomen frequentie gemeld bij patiënten met een chronische leveraandoening met een trombocytentelling van $> 200 \times 10^9/l$ die een trombopoëtië-receptoragonist kregen (zie rubriek 4.8). Bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie traden trombo-embolische voorvallen (arterieel of veneus) op bij 7% (9/128) van de patiënten die avatrombopag kregen (zie rubriek 4.8).

Doptelet is niet onderzocht bij patiënten die eerder trombo-embolische voorvallen hebben gehad. Houd rekening met een mogelijk verhoogd trombotisch risico wanneer u Doptelet toedient aan patiënten met bekende risicofactoren voor trombo-embolische aandoeningen, waaronder maar niet beperkt tot genetische protrombotische aandoeningen (factor V Leiden, protrombine 20210A, antitrombinedeficiëntie of proteïne-C- of proteïne-S-deficiëntie), gevorderde leeftijd, patiënten met langdurige immobiliteit, maligniteiten, anticonceptiva en hormoonvervangende therapie, chirurgie/trauma, obesitas en patiënten die roken. Doptelet mag niet worden toegediend aan patiënten met een chronische leveraandoening of chronische immuuntrombocytopenie in een poging het aantal bloedplaatjes te normaliseren.

Verlenging van het QTc-interval met gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen

Bij blootstellingen die vergelijkbaar zijn met degene die worden bereikt bij de dosis van 40 mg en 60 mg, zorgde Doptelet niet voor een in enige klinisch relevante mate verlengd QT-interval. Op basis van de analyse van gegevens afkomstig van de gepoolde klinische onderzoeken bij patiënten met een chronische leveraandoening worden met het hoogste aanbevolen therapeutische doseringsschema geen gemiddelde verlengingseffecten van het QTc-interval > 20 ms verwacht. Voorzichtigheid moet echter worden betracht wanneer Doptelet gelijktijdig met matige of krachtige tweevoudige CYP3A4/5- en CYP2C9-remmers, of met matige of krachtige CYP2C9-remmers, wordt toegediend, aangezien deze geneesmiddelen de blootstelling aan avatrombopag kunnen verhogen. Voorzichtigheid moet ook worden betracht bij patiënten met polymorfismen met functieverlies van CYP2C9, aangezien deze de blootstelling aan avatrombopag kunnen verhogen.

Opnieuw optreden van trombocytopenie en bloedingen na stopzetting van de behandeling bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie

Het is waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt bij ITP-patiënten na stopzetting van de behandeling met avatrombopag. Na stopzetting van avatrombopag komen de trombocytenaantallen bij de meeste patiënten binnen 2 weken terug op de baselineniveaus. Dit vergroot het bloedingsrisico en kan in sommige gevallen tot bloedingen leiden. Er is een verhoogd bloedingsrisico indien de behandeling met avatrombopag wordt stopgezet in aanwezigheid van antistollingsmiddelen of

plaatjesremmers. Patiënten dienen nauwlettend gecontroleerd te worden op een daling in het trombocytenaantal en een medische behandeling te krijgen om bloeding na stopzetting van de behandeling met avatrombopag te vermijden. Het wordt aanbevolen om de ITP-behandeling overeenkomstig de huidige behandelrichtlijnen opnieuw te starten indien de behandeling met avatrombopag wordt stopgezet. Een aanvullende medische behandeling kan bestaan uit stopzetting van de therapie met antistollingsmiddelen en/of plaatjesremmers, omkering van de antistolling of ondersteuning van bloedplaatjes.

Verhoogd beenmergreticuline

Naar men gelooft, is een verhoogd beenmergreticuline het gevolg van stimulatie van trombopoëetine(TPO)-receptoren, wat leidt tot een verhoogd aantal megakaryocyten in het beenmerg, wat vervolgens cytokinen kan afgeven. Een aanwijzing voor een verhoogd reticuline kan worden gezien in morfologische veranderingen in de perifere bloedcellen en kan worden gedetecteerd in een beenmergbiopsie. Daarom worden onderzoeken naar afwijkingen van de celmorfologie door middel van een uitstrijkje van perifere bloed en een complete bloedtelling (CBC) voorafgaand aan en tijdens de behandeling met avatrombopag aanbevolen.

Indien een verlies van werkzaamheid en een afwijking van het uitstrijkje van perifere bloed worden waargenomen bij patiënten, dient de toediening van avatrombopag te worden stopgezet, dient een lichamelijk onderzoek te worden verricht en dient een beenmergbiopsie met geschikte kleuring voor reticuline te worden overwogen. Het biopsie dient te worden vergeleken met een eerder afgenomen beenmergbiopsie, indien beschikbaar. Indien bij patiënten de werkzaamheid behouden is gebleven en het uitstrijkje van perifere bloed afwijkend is, dient de arts diens juiste klinische oordeel te volgen, waaronder het in overweging nemen van een beenmergbiopsie, en dient de risico-batenverhouding van avatrombopag en alternatieve ITP-behandelopties opnieuw te worden beoordeeld.

Progressie van bestaand myelodysplastisch syndroom (MDS)

De effectiviteit en veiligheid van Doptelet zijn niet vastgesteld voor de behandeling van trombocytopenie ten gevolge van MDS. Doptelet mag buiten klinische onderzoeken niet worden gebruikt voor de behandeling van trombocytopenie ten gevolge van MDS.

Er is een theoretische bezorgdheid dat TPO-receptoragonisten (TPO-R-agonisten) de progressie van bestaande maligne hematologische afwijkingen, zoals MDS, mogelijk stimuleren. TPO-R-agonisten zijn groeifactoren die leiden tot toename van trombopoëtische voorlopercellen, differentiatie en bloedplaatjesproductie. De TPO-R wordt voornamelijk tot expressie gebracht aan het oppervlak van cellen van myeloïde origine. Er is een bezorgdheid dat TPO-R-agonisten de progressie van bestaande maligne hematopoëtische afwijkingen, zoals MDS, mogelijk stimuleren.

De diagnose ITP bij volwassenen en oudere patiënten moet zijn bevestigd door uitsluiting van andere klinische oorzaken die zich manifesteren met trombocytopenie, met name de diagnose MDS moet worden uitgesloten. Er moet worden overwogen om een beenmergaspiratie en -biopsie uit te voeren gedurende het verloop van de ziekte en de behandeling, vooral bij patiënten ouder dan 60 jaar, die systemische symptomen of afwijkende tekenen hebben, zoals verhoogde perifere blastcellen.

Ernstige leverfunctiestoornissen

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van avatrombopag bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen (Child-Pugh-klasse C, MELD-score > 24). Avatrombopag mag alleen worden gebruikt bij dergelijke patiënten als het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornissen moeten conform de klinische praktijk nauwlettend worden bewaakt om vroegtijdig verergering van de aandoening, nieuw optredend leverencefalopathie, ascites en neiging tot trombose en bloeding op te merken. Dat kan door leverfunctietests te

controleren, tests die gebruikt worden om de stollingsstatus te bepalen, en door het vaatstelsel van de leverpoort in beeld te brengen, voor zover nodig.

Patiënten met een leveraandoening van Child-Pugh-klasse C die voorafgaand aan een invasieve procedure avatrombopag innemen, moeten op de dag van de procedure worden beoordeeld op een onverwacht grote toename van het aantal bloedplaatjes.

Gebruik bij patiënten met een chronische leveraandoening die een invasieve procedure ondergaan

Het doel van de behandeling met Doptelet is een toename van het aantal bloedplaatjes. Hoewel de verhouding tussen de voordelen en risico's voor procedures die niet specifiek in de klinische onderzoeken waren opgenomen naar alle waarschijnlijkheid vergelijkbaar is, zijn de werkzaamheid en veiligheid van avatrombopag niet vastgesteld bij grote operaties als laparotomie, thoracotomie, openhartchirurgie, craniotomie en excisie van organen.

Herbehandeling voor patiënten met een chronische leveraandoening die een invasieve procedure ondergaan

Er is beperkte informatie beschikbaar over het gebruik van avatrombopag bij patiënten die al eerder zijn blootgesteld aan avatrombopag.

Gelijktijdige toediening met interferonpreparaten

Van interferonpreparaten is bekend dat ze het aantal bloedplaatjes verminderen. Hier moet rekening mee worden gehouden wanneer avatrombopag gelijktijdig wordt toegediend met interferonpreparaten.

Lactose

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

P-gp-remmers

Gelijktijdig gebruik van avatrombopag met P-gp-remmers leidde tot veranderingen in de blootstelling die niet klinisch significant waren. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

CYP3A4/5- en CYP2C9-remmers

Gelijktijdig gebruik van avatrombopag met matige of krachtige tweevoudige CYP3A4/5- en CYP2C9-remmers (bijvoorbeeld fluconazol) verhoogt de blootstelling aan avatrombopag. Gelijktijdig gebruik van avatrombopag met matige of krachtige CYP2C9-remmers verhoogt naar verwachting de blootstelling aan avatrombopag.

Chronische leveraandoening

Vanwege de 5-daagse behandelduur wordt niet verwacht dat de verhoogde blootstelling aan avatrombopag een klinisch belangrijk effect heeft op de trombocytentelling, en daarom wordt geen dosisaanpassing aanbevolen. Deze patiënten moeten op de dag van de procedure echter worden beoordeeld op een onverwacht grote toename van het aantal bloedplaatjes (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Chronische immuuntrombocytopenie

Verlaag de startdosering van avatrombopag bij gelijktijdig gebruik met een matige of krachtige tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4/5-remmer (zie tabel 4 en rubriek 4.2). Een verlaging van de

startdosis dient ook in overweging te worden genomen voor patiënten die een matige of krachtige CYP2C9-remmer toegediend krijgen.

Bij patiënten die beginnen met het gebruik van matige of krachtige tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4/5-remmers, of matige of krachtige CYP2C9-remmers, terwijl zij avatrombopag krijgen, dienen de trombocytenaantallen te worden gecontroleerd en dient de dosis avatrombopag indien nodig te worden aangepast (zie tabel 2, tabel 3 en rubriek 4.2).

CYP3A4/5- en CYP2C9-inductoren

Gelijktijdig gebruik van matige of krachtige tweevoudige CYP3A4/5- en CYP2C9-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, enzalutamide) vermindert de blootstelling aan avatrombopag, en kan leiden tot een verminderd effect op trombocytentellingen. Gelijktijdig gebruik van avatrombopag met matige of krachtige CYP2C9-inductoren verlaagt naar verwachting de blootstelling aan avatrombopag.

Chronische leveraandoening

Vanwege de 5-daagse behandelduur wordt niet verwacht dat de verlaagde blootstelling aan avatrombopag een klinisch belangrijk effect heeft op de trombocytentelling. Er wordt geen dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 5.2).

Chronische immuuntrombocytopenie

Verhoog de aanbevolen startdosering van Doptelet bij gelijktijdig gebruik met een matige of krachtige tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4/5-inductor (zie tabel 4 en rubriek 4.2). Een verhoging van de startdosis dient ook in overweging te worden genomen voor patiënten die een matige of krachtige CYP2C9-inductor toegediend krijgen.

Bij patiënten die beginnen met het gebruik van matige of krachtige tweevoudige CYP2C9- en CYP3A4/5-inductoren, of matige of krachtige CYP2C9-inductoren, terwijl zij avatrombopag krijgen, dienen de trombocytenaantallen te worden gecontroleerd en dient de dosis indien nodig te worden aangepast (zie tabel 2, tabel 3 en rubriek 4.2).

Geneesmiddelen voor de behandeling van ITP

Geneesmiddelen die in klinische onderzoeken in combinatie met avatrombopag werden gebruikt bij de behandeling van ITP, waren onder andere corticosteroiden, danazol, dapson en intraveneus immunoglobuline (IVIg). De trombocytenaantallen dienen te worden gecontroleerd wanneer avatrombopag wordt gecombineerd met andere geneesmiddelen voor de behandeling van ITP om te voorkomen dat de trombocytenaantallen buiten het aanbevolen bereik vallen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van avatrombopag bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Doptelet wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van avatrombopag in moedermelk, de effecten op een kind dat borstvoeding krijgt of de effecten op de melkproductie. Het is niet bekend of avatrombopag of de metabolieten ervan in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Avatrombopag werd aangetroffen in de melk van zogende ratten, zie rubriek 5.3. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of

dat behandeling met Doptelet moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er is nog niet vastgesteld of avatrombopag een effect heeft op de vruchtbaarheid bij mensen en een risico kan niet worden uitgesloten. In dieronderzoek werd geen effect waargenomen op de vruchtbaarheid bij mannetjes- en vrouwtjesratten of op de vroege embryogenese bij ratten (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Doptelet heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Chronische leveraandoening

De veiligheid van avatrombopag werd beoordeeld in twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken, ADAPT-1 en ADAPT-2, waarbij 430 patiënten met een chronische leveraandoening en trombocytopenie avatrombopag (n = 274) of placebo (n = 156) kregen, en waarbij 1 veiligheidsbeoordeling na toediening van de dosis werd uitgevoerd.

Chronische immuuntrombocytopenie

De veiligheid van avatrombopag werd beoordeeld in drie gecontroleerde onderzoeken en één niet-gecontroleerd onderzoek, waaraan 161 patiënten met chronische immuuntrombocytopenie deelnamen. De gepoolde veiligheidsgegevens uit deze vier onderzoeken betreffen 128 patiënten die aan avatrombopag werden blootgesteld voor een mediane duur van 29 weken.

Bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen worden geclassificeerd op voorkeursterm en systeem/orgaanklasse, en op frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Onderzoekspopulatie met chronische leveraandoening

Systeem/orgaanklasse (MedDRA-terminologie*)	Vaak	Soms	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Anemie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid
Bloedvataandoeningen		Trombose van de leverpoortader	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Botpijn Myalgie	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vermoeidheid	Pyrexie	

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versie 19.1.

Onderzoekspopulatie met chronische primaire immuutrombocytopenie

Systeem/orgaanklasse MedDRA-terminologie*	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Furunkel, tromboflebitis septisch, bovenste-luchtweginfectie
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Soms	Myelofibrose
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	Trombocytopenie, anemie, splenomegalie
	Soms	Leukocytose
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend	Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hyperlipidemie, verminderde eetlust
	Soms	Dehydratie, hypertriglyceridemie, gestimuleerde eetlust, ijzerdeficiëntie
Psychische stoornissen	Soms	Stemmingswisselingen
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid, hoofd ongemak, migraine, paresthesie
	Soms	Cerebrovasculair accident, cognitieve aandoening, dysgeusie, hypo-esthesie, sensibele stoornis, <i>transient ischemic attack</i>
Oogaandoeningen	Soms	Abnormaal gevoel in oog, oogirritatie, oog pruritus, oogzwellings, traanproductie verhoogd, ongemak in het oog, fotofobie, retina arterie occlusie, gezichtsvermogen wazig, gezichtsvermogen afgenomen
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Oorpijn, hyperacusis
Hartaandoeningen	Soms	Myocardinfarct
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypertensie
	Soms	Diepe veneuze trombose, vena jugularis trombose, vasoconstrictie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen	Vaak	Bloedneus, dyspneu
	Soms	Haemoptysis, neusverstopping, longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	Nausea, diarree, braken, bovenbuikpijn, flatulentie
	Soms	Abdominaal ongemak, abdominale distensie, pijn laag in de onderbuik, anorectale varices, constipatie, oprisping, gastro-oesofageale refluxziekte, glossodynia, hemorroïden, paresthesie van de mond, gezwollen tong, tongaandoening
Lever- en galaandoeningen	Soms	Vena portae trombose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash, acne, petechiae, pruritus
	Soms	Alopecia, droge huid, ecchymose, hyperhidrose, pigmentatieaandoening, rash pruritus, huidbloeding, huidirritatie
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Artralgie, rugpijn, pijn in extremiteit, myalgie, skeletspierstelselpijn
	Soms	Artropathie, ledematenongemak, spierspasmen, spierzwakte, skeletspierstelsel borstprijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Hematurie

Systeem/orgaanklasse MedDRA-terminologie*	Frequentie	Bijwerking
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Soms	Menorragie, tepelpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid
	Vaak	Asthenie
	Soms	Borstongemak, honger, pijn, perifere zwelling
Onderzoeken	Vaak	Bloed glucose verhoogd, bloedplaatjestelling verhoogd, bloed glucose verlaagd, bloed triglyceriden verhoogd, bloed lactaatdehydrogenase verhoogd, plaatjestelling verlaagd, alanineaminotransferase verhoogd, bloed gastrine verhoogd
	Soms	Aspartaataminotransferase verhoogd, bloeddruk verhoogd, hartfrequentie onregelmatig, leverenzym verhoogd

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) versie 19.1.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombo-embolische voorvallen

In de klinische onderzoeken ADAPT-1 en ADAPT-2 bij patiënten met trombocytopenie en een chronische leveraandoening manifesteerde zich tijdens de behandeling 1 voorval van trombose van de leverpoortader bij een patiënt (n = 1/430), dat 14 dagen na de beëindiging van de behandeling met Doptelet werd gemeld. Deze bijwerking werd beoordeeld als niet-ernstig.

In de vier gepoolde klinische onderzoeken bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie werden trombo-embolische voorvallen waargenomen bij 7% (9/128) van de patiënten. Het enige trombo-embolische voorval dat optrad bij meer dan 1 individuele patiënt, was een cerebrovasculair accident, dat optrad bij 1,6% (2/128).

Trombocytopenie na stopzetting van de behandeling bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie

In de 4 gepoolde klinische onderzoeken bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie werden voorbijgaande dalingen in trombocytenaantallen tot niveaus lager dan bij baseline waargenomen na stopzetting van de behandeling bij 8,6% (11/128) van de patiënten die met avatrombopag werden behandeld.

Overgevoeligheidsreacties

Overgevoeligheidsreacties, waaronder pruritus, rash, zwelling van aangezicht en gezwollen tong.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is geen specifiek tegengif voor een avatrombopag-overdosering. In het geval van een overdosering of een vermoeden daarvan, moet de Doptelet-toediening worden gestaakt en moet de trombocytentelling nauwlettend in de gaten worden gehouden, omdat avatrombopag zorgt voor een dosisafhankelijke toename van het aantal bloedplaatjes.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorragica, overige systemische hemostatica, ATC-code: B02BX08

Werkingsmechanisme

Avatrombopag is een oraal actieve, klein-moleculaire trombopoëetine-receptoragonist (TPO) die proliferatie en differentiatie van megakaryocyten uit beenmergstamcellen stimuleert, wat leidt tot een toegenomen productie van bloedplaatjes. Avatrombopag concurreert niet met TPO voor binding aan de TPO-receptor en heeft een additief effect op TPO wat betreft de productie van bloedplaatjes.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Onderzoeken met chronische leveraandoening

De werkzaamheid en veiligheid van avatrombopag voor de behandeling van volwassen patiënten met een chronische leveraandoening en een trombocytentelling van $< 50 \times 10^9/l$ die stonden ingeroosterd voor een procedure, werden onderzocht in 2 identiek opgezette, multicentrische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken (ADAPT-1 en ADAPT-2). In elk onderzoek werden patiënten op basis van de trombocytentelling bij baseline toegewezen aan de cohort met lage trombocytentelling bij baseline ($< 40 \times 10^9/l$) of de cohort met hoge trombocytentelling bij baseline (≥ 40 tot $< 50 \times 10^9/l$). Patiënten werden in een verhouding van 2:1 gerandomiseerd naar avatrombopag of placebo.

Patiënten in de cohort met lage trombocytentelling bij baseline kregen gedurende 5 dagen eenmaal daags 60 mg avatrombopag of een overeenkomende placebo, en patiënten in de cohort met hoge trombocytentelling bij baseline kregen gedurende 5 dagen eenmaal daags 40 mg avatrombopag of een overeenkomende placebo. Patiënten die in aanmerking kwamen (procedures met laag bloedingsrisico, zoals endoscopie en colonoscopie (60,8%); matig bloedingsrisico, zoals leverbiopsie en chemo-embolisatie voor HCC (17,2%); of hoog bloedingsrisico, zoals tandheelkundige procedures en radiofrequentie-ablatie (22,1%)), werden 5 tot 8 dagen na de laatste behandeldosis ingeroosterd voor hun procedure. De patiëntenpopulaties waren gelijksoortig in de cohorten met lage en hoge trombocytentelling bij baseline, en bestonden uit 66% mannen en 35% vrouwen, met een mediane leeftijd van 58 jaar en 61% was blank, 34% Aziatisch en 3% negroïde. In totaal was 24,8% van de patiënten ≥ 65 jaar, 4,6% was ≥ 75 jaar en slechts 1 persoon (0,2%) was ≥ 85 jaar. De MELD-scores van patiënten varieerden van < 10 (37,5%), 10 tot 14 (46,3%) en van > 14 tot < 24 (16,2%), en omvatte patiënten met CTP-klasse A (56,4%), -klasse B (38,1%) en -klasse C (5,6%).

In ADAPT-1 werden in totaal 231 patiënten gerandomiseerd: 149 patiënten naar de avatrombopag-groep en 82 patiënten naar de placebogroep. In de cohort met lage trombocytentelling bij baseline bedroeg de gemiddelde trombocytentelling bij baseline voor de avatrombopag-groep $31,1 \times 10^9/l$ en voor de placebogroep $30,7 \times 10^9/l$. In de cohort met hoge trombocytentelling bij baseline bedroeg de gemiddelde trombocytentelling bij baseline voor de avatrombopag-groep $44,3 \times 10^9/l$ en voor de placebogroep $44,9 \times 10^9/l$.

In ADAPT-2 werden in totaal 204 patiënten gerandomiseerd: 128 patiënten naar de avatrombopag-groep en 76 patiënten naar de placebogroep. In de cohort met lage trombocytentelling bij baseline bedroeg de gemiddelde trombocytentelling bij baseline voor de avatrombopag-groep $32,7 \times 10^9/l$ en voor de placebogroep $32,5 \times 10^9/l$. In de cohort met hoge trombocytentelling bij baseline bedroeg de gemiddelde trombocytentelling bij baseline voor de avatrombopag-groep $44,3 \times 10^9/l$ en voor de placebogroep $44,5 \times 10^9/l$.

Respondenten werden gedefinieerd als patiënten die geen bloedplaatjestransfusie of een noodprocedure voor een bloeding nodig hadden na de randomisatie en tot 7 dagen na een ingeroosterde procedure. De resultaten staan vermeld in tabel 5.

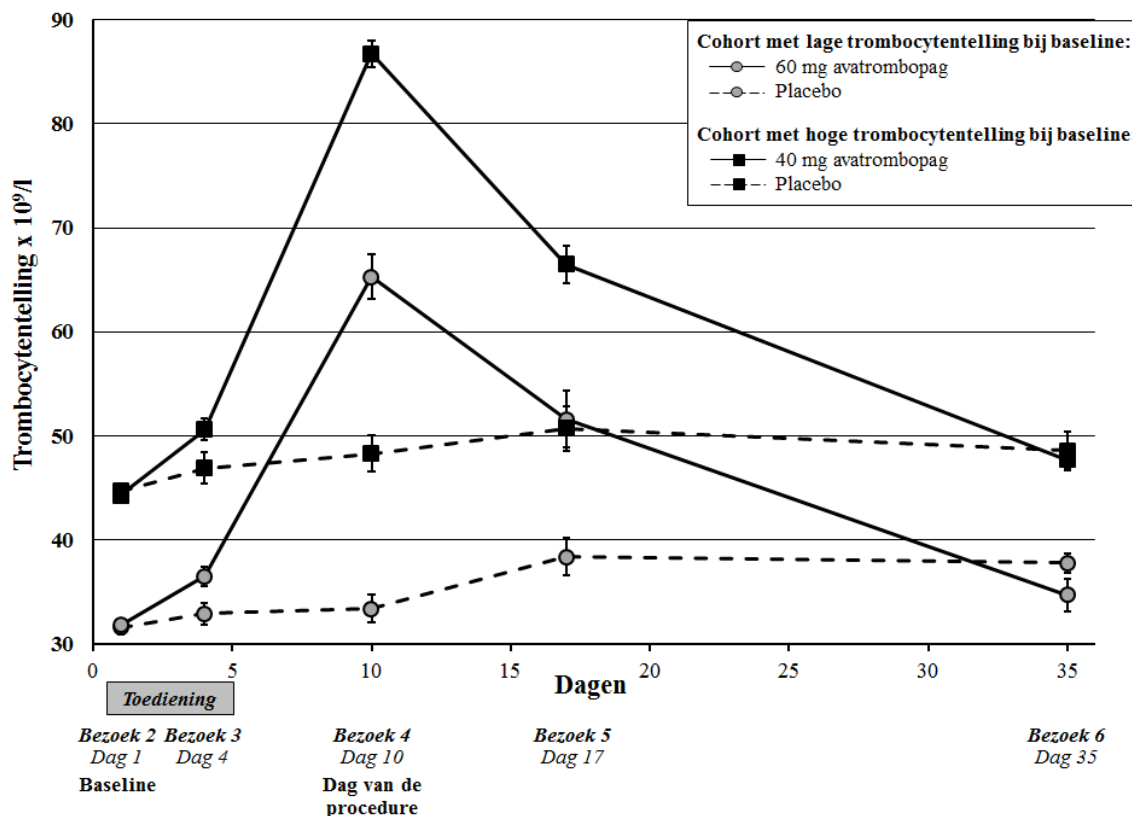
Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten per cohort trombocytentelling bij baseline en behandelgroep – ADAPT-1 en ADAPT-2

Cohort met lage trombocytentelling bij baseline ($< 40 \times 10^9/l$)				
Categorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Percentage proefpersonen dat geen bloedplaatjestransfusie of noodprocedure voor een bloeding nodig had				
Respondenten <i>95% BI^a</i>	23% <i>(11, 35)</i>	66% <i>(56, 75)</i>	35% <i>(21, 49)</i>	69% <i>(58, 79)</i>
P-waarde^b	< 0,0001		0,0006	
Percentage proefpersonen dat een trombocytentelling van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereikte op de dag van de procedure				
Respondenten <i>95% BI^a</i>	4% <i>(0, 10)</i>	69% <i>(59, 79)</i>	7% <i>(0, 15)</i>	67% <i>(56, 78)</i>
P-waarde^b	< 0,0001		< 0,0001	
Verandering in trombocytentelling op de dag van de procedure ten opzichte van baseline				
Gemiddeld (SD) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Mediaan $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
P-waarde^c	< 0,0001		< 0,0001	

Hoge trombocytentelling bij baseline (≥ 40 tot $< 50 \times 10^9/l$)				
Categorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Percentage proefpersonen dat geen bloedplaatjestransfusie of noodprocedure voor een bloeding nodig had				
Respondenten <i>95% BI^a</i>	38% <i>(22, 55)</i>	88% <i>(80, 96)</i>	33% <i>(17, 49)</i>	88% <i>(80, 96)</i>
P-waarde^b	< 0,0001		< 0,0001	
Percentage proefpersonen dat een trombocytentelling van $\geq 50 \times 10^9/l$ bereikte op de dag van de procedure				
Respondenten <i>95% BI^a</i>	21% <i>(7, 34)</i>	88% <i>(80, 96)</i>	39% <i>(23, 56)</i>	93% <i>(87, 100)</i>
P-waarde^b	< 0,0001		< 0,0001	
Verandering in trombocytentelling op de dag van de procedure ten opzichte van baseline				
Gemiddeld (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Mediaan $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P-waarde^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Tweezijdig 95% betrouwbaarheidsinterval op basis van normale approximatie.</p> <p>b Cochran-Mantel-Haenszel-toets.</p> <p>c Wilcoxon-rangsomtoets.</p>				

Een gemeten toename in de trombocytentellingen werd waargenomen in beide avatrombopag-groepen. Deze toename werd gezien vanaf dag 4 na toediening van de dosis, piekte op dag 10-13 en was vervolgens op dag 35 teruggekeerd naar de waarden die nagenoeg gelijk waren aan die bij de baseline (afbeelding 1). De gemiddelde trombocytentelling bleef op dag 17 (bezoek 5) hoger dan of gelijk aan $50 \times 10^9/l$.

Afbeelding 1: Gemiddelde trombocytentelling (+/- standaardfout) in dagen vanaf de start van de toediening in de cohort trombocytentelling bij baseline en de behandelgroep - ADAPT-1 en ADAPT-2 gepoold



De werkzaamheid van avatrombopag was vergelijkbaar in diverse subgroepen voor de gepoolde fase 3-studiepopulatie (ADAPT-1 en ADAPT-2). Het percentage proefpersonen dat geen bloedplaatjestransfusie of een noodprocedure voor een bloeding nodig had, was in het algemeen vergelijkbaar in de diverse subgroepen.

Onderzoeken met chronische immuuntrombocytopenie

De werkzaamheid van Doptelet bij volwassen patiënten met chronische immuuntrombocytopenie werd geëvalueerd in een multicentrisch, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd fase 3-onderzoek (Onderzoek 302). De patiënten hadden voorafgaand een of meer eerdere therapieën voor chronische immuuntrombocytopenie gekregen en hadden een gemiddelde van de trombocytentellingen bij screening en bij baseline van $< 30 \times 10^9/l$. De patiënten waren centraal gestratificeerd op splenectomiestatus, trombocytentelling bij baseline (≤ 15 of $> 15 \times 10^9/l$) en gebruik van gelijktijdige medicatie voor chronische immuuntrombocytopenie, en werden vervolgens (2:1) gerandomiseerd naar het krijgen van avatrombopag of placebo gedurende 6 maanden. De patiënten kregen een startdosis van 20 mg eenmaal daags, waarbij de doses vervolgens op basis van de trombocytensrespons werden getitreerd.

Bovendien konden de patiënten de gelijktijdige ITP-geneesmiddelen afbouwen en rescue-behandelingen krijgen zoals voorgeschreven door de plaatselijke zorgstandaard. Meer dan de helft van alle patiënten in elke behandelgroep had ≥ 3 eerdere ITP-therapieën gehad en 29% van de placebopatiënten en 34% van de avatrombopagpatiënten hadden van tevoren een splenectomie ondergaan.

Er werden 49 patiënten gerandomiseerd, 32 naar avatrombopag en 17 naar placebo, met vergelijkbare gemiddelde [SD] trombocytentellingen bij baseline in de 2 behandelgroepen (respectievelijk

14,1 [8,6] x 10⁹/l en 12,7 [7,8] x 10⁹/l). De mediane leeftijd was 44 jaar, 63% was vrouw, en 94% was Kaukasisch, 4% Aziatisch en 2% zwart. In totaal was 8,2% van de patiënten ≥ 65 jaar en er waren geen patiënten ≥ 75 jaar. De mediane blootstellingsduur was 26 weken voor met avatrombopag behandelde patiënten en 6 weken voor met placebo behandelde patiënten. De primaire werkzaamheidsuitkomst in dit onderzoek was het cumulatieve aantal weken waarin de trombocytentelling ≥ 50 x 10⁹/l was gedurende de 6 maanden durende behandelperiode zonder rescue-therapie. Bij met avatrombopag behandelde patiënten was de duur waarin de trombocytentelling zonder rescue-therapie ≥ 50 x 10⁹/l bedroeg, langer dan bij degenen die placebo kregen (respectievelijk mediaan 12,4 [0; 25] versus 0 [0; 2] weken; p < 0,0001) (zie tabel 6).

Tabel 6: Cumulatief aantal weken met trombocytenrespons – Onderzoek 302

Primaire werkzaamheidsuitkomst	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Cumulatief aantal weken met een trombocytenrespons*		
Gemiddeld (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Mediaan	12,4	0,0
Min.; max.	0; 25	0; 2
p-waarde van Wilcoxon-rangsomtoets	< 0,0001	

* Cumulatief aantal weken trombocytenrespons wordt gedefinieerd als het totaal aantal weken waarin de trombocytentelling ≥ 50 x 10⁹/l bedroeg gedurende 6 maanden behandeling zonder rescue-therapie.

Bovendien had een groter deel van de patiënten in de behandelgroep met avatrombopag trombocytentellingen ≥ 50 x 10⁹/l op dag 8 dan in de groep met placebo (respectievelijk 21/32; 66% versus 0/17; 0,0%; 95%-BI (47; 86); p < 0,0001). Hoewel weinig proefpersonen gelijktijdige ITP-geneesmiddelen kregen bij baseline, was er in de behandelgroep met avatrombopag een groter deel van de patiënten bij wie het gebruik van gelijktijdige ITP-geneesmiddelen afnam ten opzichte van baseline vergeleken met placebo (respectievelijk 5/15; 33% versus 0/7; 0,0%; 95%-BI (12; 62); p = 0,1348).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Doptelet in alle subgroepen van pediatrische patiënten met trombocytopenie als gevolg van een leveraandoening (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De plasmaconcentratie-tijdprofielen na de orale toediening van avatrombopag werden gekenmerkt door een korte vertraging (0,5 – 0,75 uur) met een piekblootstelling bij 6 – 8 uur na de dosis. In een farmacokinetisch onderzoek met meerdere doses bij gezonde vrijwilligers werd steady state bereikt op dag 5 van de toediening. Er werden open-label, gerandomiseerde, klinische cross-overonderzoeken met replicatieopzet bij gezonde vrijwilligers uitgevoerd om te bepalen wat de effecten van vetrijk en vetarm voedsel waren op de biologische beschikbaarheid en farmacokinetische variabiliteit van avatrombopag. De inname van vetrijk en vetarm voedsel had geen klinisch belangrijke effecten op de snelheid (C_{max}) of mate (AUC) van de blootstelling aan avatrombopag. Wanneer het geneesmiddel werd ingenomen met voedsel, trad er echter een significante afname (circa 50%) op in de variabiliteit van AUC en C_{max} van avatrombopag tussen proefpersonen en binnen proefpersonen (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Wisselwerking met voedsel

De gelijktijdige inname van avatrombopag met een vetrijke of vetarme maaltijd leidde niet tot klinisch belangrijke veranderingen in de snelheid of mate van absorptie van avatrombopag. De toediening van

avatrombopag met zowel een vetrijke als vetarme maaltijd leidde echter tot een lagere farmacokinetische variabiliteit van avatrombopag van circa 50% tussen proefpersonen en binnen proefpersonen. Daarom wordt aanbevolen om avatrombopag toe te dienen met voedsel (zie rubriek 4.2).

Distributie

Uit *in-vitro* studies blijkt dat avatrombopag zich in hoge mate bindt aan humane plasma-eiwitten (> 96%). Het schijnbare distributievolume van avatrombopag bij patiënten met trombocytopenie en een chronische leveraandoening bedraagt circa 180 l op basis van een populatiefarmacokinetische analyse, en het schijnbare distributievolume bij patiënten met chronische immuuntrombocytopenie bedraagt circa 235 l, waaruit blijkt dat avatrombopag uitgebreid wordt gedistribueerd.

Biotransformatie

Het oxidatieve metabolisme van avatrombopag wordt hoofdzakelijk gemedieerd door CYP2C9 en CYP3A4. Avatrombopag is een substraat voor P-glycoproteïne-gemedieerd (P-gp-gemedieerd) transport, hoewel er geen klinisch belangrijke verschillen in de toename van het aantal bloedplaatjes worden verwacht wanneer avatrombopag gelijktijdig wordt toegediend met een krachtige P-gp-remmer. Op basis van *in-vitro*-onderzoeken wordt niet verwacht dat andere transporteiwitten (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 en OAT3) een significante rol spelen in de dispositie van avatrombopag.

Tabel 7: Geneesmiddeleninteracties: veranderingen in farmacokinetiek van avatrombopag in de aanwezigheid van gelijktijdig toegediend geneesmiddel

Gelijktijdig toegediend geneesmiddel*	Verhouding van geometrisch gemiddelde [90% BI] van avatrombopag PK met/zonder gelijktijdig toegediend geneesmiddel (geen effect = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Krachtige CYP3A-remmer		
Itraconazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Matige CYP3A- en CYP2C9-remmer		
Fluconazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Matige CYP2C9- en krachtige CYP3A-inductor		
Rifampicine	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
P-gp-remmer		
Ciclosporine	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
P-gp- en matige CYP3A-remmer		
Verapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* bij steady state, behalve voor ciclosporine die als enkele dosis werd toegediend

Effect van avatrombopag

Avatrombopag zorgt niet voor remming van CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 of CYP3A, zorgt niet voor inductie van CYP1A, CYP2B6, CYP2C en CYP3A, en leidt tot enige inductie van CYP2C8 en CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag remt organisch-aniontransporteiwit (OAT) 1 en 3 en borstkankerresistentie-eiwit (BCRP) maar niet organisch-aniontransporterend polypeptide (OATP) 1B1 en 1B3, en organisch-kationtransporteiwit (OCT) 2 *in vitro*.

Effect van transporteiwitten

Avatrombopag is een substraat voor P-glycoproteïne-gemedieerd (P-gp-gemedieerd) transport (zie tabel 7). Avatrombopag is geen substraat voor OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 en OAT3.

Eliminatie

Avatrombopag wordt hoofdzakelijk uitgescheiden via de feces. Na toediening van een enkele dosis ¹⁴C-avatrombopag van 20 mg aan gezonde mannelijke vrijwilligers, werd 88% van de dosis aangetroffen in de feces en 6% in de urine. Van de 88% van het geneesmiddelgerelateerde materiaal in de feces werd 77% geïdentificeerd als het moedergeneesmiddel (34%) en de 4-hydroxymetabooliet (44%). Er werden geen metaboliëten van avatrombopag aangetroffen in het plasma.

De gemiddelde halfwaardetijd van de plasma-eliminatie (%CV) van avatrombopag is circa 19 uur (19%). Het gemiddelde (%CV) van de avatrombopag-klaring wordt geschat op 6,9 l/uur (29%).

Lineariteit

Na enkelvoudige doses van 10 mg (0,5 keer de laagste goedgekeurde dosering) tot 80 mg (1,3 keer de hoogste aanbevolen dosering) toonde avatrombopag dosisproportionele farmacokinetiek aan.

Speciale populaties

Ouderen

Uit een populatiefarmacokinetische analyse van de avatrombopag-plasmaconcentraties uit klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen en patiënten met trombocytopenie als gevolg van een chronische leveraandoening of gezonde proefpersonen en patiënten met ITP (waarbij respectievelijk 11% [84/787] en 4% [24/577] van de studiepopulatie ≥ 65 jaar was), bleek dat blootstellingen aan avatrombopag niet werden beïnvloed door leeftijd (zie rubriek 4.2).

Raciale of etnische groepen

De populatiefarmacokinetische analyse van de avatrombopag-plasmaconcentraties uit klinische onderzoeken met gezonde proefpersonen, patiënten met trombocytopenie als gevolg van een chronische leveraandoening en patiënten met ITP gaf aan dat blootstellingen aan avatrombopag vergelijkbaar waren bij de diverse onderzochte rassen.

Nierfunctiestoornissen

Studies bij mensen toonden aan dat de renale route geen belangrijke route is voor de eliminatie van onveranderd avatrombopag of de metaboliëten ervan. Op basis van het bekende stofwisselingsprofiel van avatrombopag en het feit dat slechts 6% van de dosis wordt uitgescheiden in de urine, wordt de kans van effecten van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van avatrombopag zeer laag geacht (zie rubriek 4.2 en 4.8).

De populatiefarmacokinetische analyse van avatrombopag bij gezonde proefpersonen en patiënten met trombocytopenie als gevolg van een chronische leveraandoening, gaf aan dat blootstellingen van gezonde proefpersonen en patiënten met lichte en matige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring ≥ 30 ml/min, Cockcroft-Gault) vergelijkbaar waren.

De farmacokinetiek en farmacodynamiek van avatrombopag zijn niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring < 30 ml/min, Cockcroft-Gault) waaronder patiënten bij wie hemodialyse noodzakelijk is.

Leverfunctiestoornissen

In een populatiefarmacokinetische analyse werden plasmablootstellingen aan avatrombopag geëvalueerd bij patiënten met lichte tot matige leverfunctiestoornissen op basis van Model for End-Stage Liver Disease (MELD)-scores en Child-Turcotte-Pugh-scores. Er werd geen klinisch belangrijk verschil in de blootstellingen aan avatrombopag waargenomen tussen de patiënten met Child-Turcotte-Pugh-scores (spreiding = 5 tot 12) of MELD-scores (spreiding = 4 tot 23) en gezonde proefpersonen. In de fase 3-hoofdonderzoeken was de plasmablootstelling aan avatrombopag vergelijkbaar bij patiënten met een chronische leveraandoening door virale hepatitis (n = 242), niet-alcoholische steatohepatitis (n = 45) en een leveraandoening door alcoholgebruik (n = 49). Ook was de blootstelling vergelijkbaar met die bij gezonde proefpersonen (n = 391). Door de beperkte informatie die beschikbaar is, mag avatrombopag alleen worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening van Child-Pugh-klasse C, als het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Vanwege de unieke TPO-receptorspecificiteit stimuleert avatrombopag de productie van bloedplaatjes niet bij muizen, ratten, apen en honden. Daarom vormen de gegevens uit deze dierproeven geen volledig model voor de mogelijke bijwerkingen die gepaard gaan met de toename van het aantal bloedplaatjes door avatrombopag bij mensen.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden. Bij hoofdonderzoeken met herhaalde doses betrof de primaire toxiciteit bij hoge doses met passende veiligheidsmarges de maag, wanneer werd vergeleken met de blootstelling aan de maximaal aanbevolen dosis bij mensen; zelfs in de studies naar chronische toxiciteit waren deze effecten omkeerbaar.

Carcinogenese

Bij twee jaar durende carcinogeniciteitsstudies bij muizen en ratten, traden bij hoge doses neuro-endocriene (enterochromaffiene-achtige cel, ECL-cel) tumoren (carcinoïden) op in de maag. De gastrische carcinoïden werden waarschijnlijk geacht vanwege de langdurige hypergastrinemie die bij toxiciteitsstudies werd waargenomen. Van gastrische carcinoïden die geassocieerd worden met hypergastrinemie bij knaagdieren wordt in het algemeen aangenomen dat ze een laag risico of lage relevantie hebben voor mensen.

Avatrombopag was niet mutageen in een bacteriële reverse-mutatietest (AMES-test) *in vitro* of clastogeen in een *in-vitro*test voor chromosomale aberratie in humane lymfocyten of in een *in-vivomicrokerntest* op beenmerg bij muizen.

Toxicologie en/of farmacologie bij dieren

In toxiciteitsstudies met herhaalde doses van 4 weken of langer werden gastrische laesies als gevolg van de behandeling waargenomen bij muizen, ratten en cynomolgus-ape. Bij deze soorten ging avatrombopag gepaard met histopathologische veranderingen in de mucosa van de fundus van het glandulaire deel van de maag, gekenmerkt door de degeneratie van het glandulaire epitheel met een afname van rijpe pariëtale cellen. Dit effect werd niet geassocieerd met een inflammatoire reactie of enig bewijs van erosie of zweervorming. De ernst van de gastrische laesies was afhankelijk van de dosis en duur van de avatrombopag-toediening en toonde tijdens de herstelperiode een duidelijke trend in de richting van omkeerbaarheid. De blootstellingen (AUC) bij doses die geen gastrische laesies aantoonde bij de soorten, waren 3 tot 33 keer hoger dan de blootstellingen bij mensen bij de maximale aanbevolen humane dosis (MRHD).

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Avatrombopag had geen invloed op de vruchtbaarheid of op de vroege embryonale ontwikkeling van mannetjesratten bij blootstellingen van 22 keer of van vrouwtjesratten bij blootstellingen van 114 keer de AUC die bij patiënten werd waargenomen bij de aanbevolen dosis van 60 mg eenmaal daags.

Uitscheiding in de moedermelk

Na orale toediening van radioactief gelabelde avatrombopag werd avatrombopag aangetroffen in de moedermelk van zogende ratten. De farmacokinetische parameters van avatrombopag in de moedermelk waren vergelijkbaar met die in plasma met een expositieratio van aan avatrombopag gerelateerde radioactiviteit (moedermelk staat tot plasma) van 0,94.

Onderzoek bij juveniele dieren

In een 10 weken durend onderzoek naar juveniele toxicologie bij ratten werd avatrombopag toegediend bij doses die varieerden van 20 tot 300 mg/kg/dag. Bij doses tot 300 mg/kg/dag waren er geen testartikelgerelateerde mortaliteit of klinische tekenen. In de maag traden dosisafhankelijke degeneratie, regeneratieve hyperplasie en atrofie van het klierepitheel op bij 100 en 300 mg/kg/dag; de blootstellingen met 100 mg/kg/dag bij mannetjesratten waren 14 maal de AUC bij patiënten bij de maximale aanbevolen dosis van 60 mg eenmaal daags. Avatrombopag veroorzaakte geen maagveranderingen bij juveniele mannetjesratten bij blootstellingen van 7 maal de AUC die werd waargenomen bij patiënten bij de maximale aanbevolen dosis van 60 mg eenmaal daags. Ook werd een toegenomen incidentie waargenomen van focale achtergrondmineralisatie in de nieren van vrouwtjes bij 300 mg/kg/dag (de blootstelling van vrouwtjesratten was 50 maal de blootstelling van de mens op basis van de AUC bij de dagelijkse dosis van 60 mg).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose (E460(i))
Crospovidon type B (E1202)
Silica, colloïdaal watervrij (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling

Poly(vinylalcohol) (E1203)
Talkpoeder (E553b)
Macrogol 3350 (E1521)
Titaandioxide (E171)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking (met polyamide en polyvinylchloride gelamineerde aluminium film met doordrukfolie van aluminium en polyethyleentereftalaat) met 10 of 15 filmomhulde tabletten. Elke doos bevat één blisterverpakking van 10 of 15 filmomhulde tabletten of twee blisterverpakkingen van 15 filmomhulde tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 juni 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doptelet 20 mg filmomhulde tabletten
avatrombopag

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat avatrombopag-maleaat equivalent aan 20 mg avatrombopag.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat lactose, zie bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

10 filmomhulde tabletten
15 filmomhulde tabletten
30 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Doptelet 20 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Doptelet 20 mg tabletten
avatrombopag

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Doptelet 20 mg filmomhulde tabletten avatrombopag

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Doptelet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Doptelet en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Doptelet bevat een werkzame stof die avatrombopag heet. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die trombopoëtiene-receptoragonisten genoemd worden.

Doptelet wordt gebruikt bij volwassenen met een chronische leveraandoening ter behandeling van een laag aantal bloedplaatjes (trombocytopenie genoemd) voordat ze een medische procedure ondergaan waarbij het risico op bloedingen bestaat.

Doptelet wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met een laag aantal bloedplaatjes ten gevolge van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP) wanneer een eerdere behandeling van ITP (zoals corticosteroïden of immunoglobulinen) onvoldoende werkte.

Doptelet werkt door het aantal bloedplaatjes in het bloed te verhogen. Bloedplaatjes zijn bloedcellen die het bloed helpen stollen en daardoor bloedingen verminderen of voorkomen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u Doptelet inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem in de volgende gevallen contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

- U loopt het risico om bloedstolsels te ontwikkelen in uw aderen of slagaderen, of een van uw familieleden heeft een bloedstolsel gehad.

- U heeft een andere bloedaandoening, die myelodysplastisch syndroom (MDS) wordt genoemd; MDS kan erger worden wanneer u Doptelet inneemt.

U heeft mogelijk een **groter risico op bloedstolsels** als u ouder wordt of als:

- U langdurig in bed moest blijven liggen
- U kanker heeft
- U een anticonceptiepil gebruikt of een hormoonvervangende therapie ondergaat
- U pasgeleden geopereerd of gewond geraakt bent
- U ernstig overgewicht heeft
- U rookt
- U een gevorderde chronische leveraandoening heeft.

Als een van deze situaties voor u geldt, of als u het niet zeker weet, moet u met uw arts of apotheker overleggen voordat u Doptelet inneemt.

Bloedtesten voor aantal bloedplaatjes

Als u stopt met het innemen van Doptelet, wordt uw aantal bloedplaatjes waarschijnlijk laag, net als vóór de behandeling, of zelfs lager. Hierdoor loopt u het risico op bloedingen. Dit kan binnen enkele dagen gebeuren. Uw aantal bloedplaatjes wordt in de gaten gehouden en uw arts zal passende voorzorgsmaatregelen met u bespreken.

Testen voor het controleren van uw beenmerg

Bij mensen die problemen hebben met hun beenmerg, kunnen geneesmiddelen als Doptelet de problemen erger maken. Teken van veranderingen in het beenmerg kunnen naar voren komen als afwijkende resultaten in uw bloedtesten. Uw arts kan ook testen uitvoeren om uw beenmerg direct te controleren gedurende de behandeling met Doptelet.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef Doptelet niet aan kinderen die jonger zijn dan 18 jaar. De veiligheid en werkzaamheid van dit geneesmiddel in deze leeftijdsgroep zijn niet bekend.

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Doptelet nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Indien u andere geneesmiddelen voor ITP gebruikt, moet u mogelijk een lagere dosis gebruiken of stoppen met het gebruik ervan terwijl u Doptelet inneemt.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Doptelet wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en voor vruchtbare vrouwen die geen anticonceptie gebruiken.

Als u borstvoeding geeft, moet u uw arts of apotheker om advies vragen voordat u Doptelet inneemt. Dit geneesmiddel kan in de moedermelk terechtkomen. Uw arts helpt u te bepalen of de voordelen van borstvoeding afwegen tegen de mogelijke risico's voor uw baby.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het wordt niet verwacht dat Doptelet van invloed is op uw vermogen om auto te rijden, te fietsen of gereedschappen of machines te gebruiken.

Doptelet bevat lactose

Doptelet bevat lactose (een soort suiker). Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als u een chronische leveraandoening en een laag aantal bloedplaatjes heeft, moet u worden ingeroosterd om uw procedure 5 tot 8 dagen na de laatste dosis Doptelet te ondergaan.

Als u chronische immuuntrombocytopenie heeft, vertelt uw arts u hoeveel Doptelet u moet gebruiken en hoe vaak u het moet innemen.

Hoeveel moet u innemen?

Als u een chronische leveraandoening heeft en er voor u een invasieve ingreep is gepland

- Doptelet is verkrijgbaar in tabletten van 20 mg. De gebruikelijke aanbevolen dosis is 5 dagen achter elkaar elke dag 40 mg (2 tabletten) of 60 mg (3 tabletten).
- Uw dosis hangt af van uw aantal bloedplaatjes.
- Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel tabletten u moet innemen en wanneer u dat moet doen.

Als u chronische immuuntrombocytopenie heeft

- De gebruikelijke aanbevolen startdosis is 20 mg (1 tablet) per dag. Als u bepaalde andere geneesmiddelen gebruikt, heeft u misschien een andere startdosis nodig.
- Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel tabletten u moet innemen en wanneer u ze moet innemen.
- Uw arts controleert uw aantal bloedplaatjes regelmatig en past uw dosis zo nodig aan.

De inname van dit geneesmiddel

- Neem de tabletten in hun geheel en met voedsel in, elke dag dat u Doptelet inneemt op hetzelfde moment van de dag.

Als u een chronische leveraandoening en een laag aantal bloedplaatjes heeft

- Begin 10 tot 13 dagen vóór de geplande medische procedure met de inname van Doptelet.
- Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel tabletten u moet innemen en wanneer u ze moet innemen.

Als u chronische immuuntrombocytopenie heeft

- Uw arts of apotheker vertelt u hoeveel tabletten u moet innemen en wanneer u ze moet innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

- Neem meteen contact op met een arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

- Neem de vergeten dosis in zodra u eraan denkt en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Neem Doptelet in voor de periode die uw arts u heeft voorgeschreven. Stop alleen met de inname van Doptelet als uw arts u dat zegt.

Heeft u nog vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Informeer uw arts of apotheker als u een van de volgende bijwerkingen heeft.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de behandeling met Doptelet bij volwassen patiënten met een chronische leveraandoening:

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- vermoeid gevoel

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- laag aantal rode bloedcellen (bloedarmoede, anemie)
- bloedstolsel in de leverpoortader (bloedvat dat bloed vanuit de darmen naar de lever voert) waardoor pijn en zwelling in de bovenbuik kunnen ontstaan
- botpijn
- spierpijnen
- koorts

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties, waaronder gezwollen gezicht, gezwollen tong, en veranderingen van de huid, zoals huiduitslag en jeuk

De volgende bijwerkingen zijn gemeld in verband met de behandeling met Doptelet bij volwassen patiënten met primaire chronische immuuntrombocytopenie:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- vermoeid gevoel
- hoofdpijn

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- rugpijn, spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de armen of benen
- ongemak of pijn in de botten, spieren, banden, pezen en zenuwen
- misselijkheid (nausea), diarree, braken, buikpijn, winderigheid
- duizeligheid, hoofdklachten, migraine
- verminderde eetlust
- zwakte
- bloedneuzen
- huiduitslag, jeuk, acne, rode vlekjes op de huid
- gevoel van tinteling, prikkeling of een verdoofd gevoel, algemeen "slapen" genoemd
- vergrote milt
- kortademigheid
- verhoogde bloeddruk
- gemakkelijk blauwe plekken krijgen of bloeden (laag aantal bloedplaatjes)

Vaak voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten naar voren kunnen komen

- verhoogde vetwaarden (cholesterol, triglyceriden)
- verhoogde of verlaagde bloedsuiker (glucose)
- verhoogde leverenzymwaarden (alanineaminotransferase)
- verhoogde lactaatdehydrogenasewaarde
- verhoogde gastrinewaarde
- verlaagd aantal rode bloedcellen (bloedarmoede)
- verhoogd of verlaagd aantal bloedplaatjes

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- roodheid, zwelling en pijn in een ader veroorzaakt door een bloedstolsel
- pijn, zwelling en gevoeligheid in een van uw benen (meestal de kuit) met een warme huid in het getroffen gebied (tekenen van een bloedstolsel in een diepe ader)
- bloedstolsels in de aderen die bloed uit de hersenen afvoeren
- vernauwing van de bloedvaten (vasoconstrictie)
- plotselinge kortademigheid, in het bijzonder wanneer dit gepaard gaat met een scherpe pijn in de borst en/of snelle ademhaling, wat tekenen kunnen zijn voor een bloedstolsel in de longen
- afsluiting of vernauwing van de ader die bloed naar de lever toevoert
- beroerte of miniberoerte
- hartaanval
- onregelmatige hartslag
- aambeien
- verwijding van de aderen in het rectum
- ontsteking (zwelling) en infectie van de neus, bijholten, keel, amandelen of het middenoor (bovenste-luchtweginfectie)
- littekenvorming van het beenmerg
- verlies van water of lichaamsvloeistoffen (uitdroging)
- toegenomen eetlust, honger
- stemmingswisselingen
- abnormale gedachten
- veranderingen in de smaak-, reuk-, gehoor- of gezichtszin
- oogproblemen, waaronder irritatie, ongemak, jeuk, zwelling, tranen, gevoeligheid voor licht, wazig zien, verminderd gezichtsvermogen, verlies van gezichtsvermogen
- oorpijn
- verhoogde gevoeligheid voor alledaagse geluiden
- bloed ophoesten
- verstopte neus
- pijn, ongemak of zwelling van de buik
- verstopping (obstipatie)
- boeren
- zure oprispingen
- brandend of stekend gevoel in de mond
- verdoofd gevoel van de mond, gezwollen tong, tongproblemen
- verdoofd gevoel
- haaruitval
- steenpuisten
- droge huid
- donkerpaarse vlekken op de huid (lekken van bloed uit de bloedvaten, blauwe plekken)
- overmatig zweten
- veranderingen in huidskleur
- jeukende huiduitslag
- huidirritatie
- afwijkingen van een gewricht
- spierkrampen, spierzwakte
- bloed in de urine
- hevige menstruatie
- pijn in de tepels
- pijn op de borst
- pijn
- zwelling in benen of armen

Soms voorkomende bijwerkingen die in bloedtesten naar voren kunnen komen

- bacteriën in het bloed
- verhoogd aantal witte bloedcellen
- verminderde hoeveelheid ijzer in het bloed
- verhoogde leverenzymwaarden (aspartaataminotransferase), afwijkende levertestwaarden

Niet bekend (de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- allergische reacties, waaronder gezwollen gezicht, gezwollen tong, en veranderingen van de huid, zoals huiduitslag en jeuk

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en elke blisterverpakking na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is avatrombopag. Elke filmomhulde tablet bevat avatrombopag-maleaat wat overeenkomt met 20 mg avatrombopag.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Tabletkern: lactosemonohydraat (zie rubriek 2 "Doptelet bevat lactose"); microkristallijne cellulose [E460(i)]; crospovidon type B [E1202]; silica, colloïdaal watervrij [E551]; magnesiumstearaat [E470b].
Filmomhulling: poly(vinylalcohol) [E1203]; talkpoeder [E553b]; macrogol 3350 [E1521]; titaandioxide [E171]; geel ijzeroxide [E172].

Hoe ziet Doptelet eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Doptelet 20 mg filmomhulde tabletten zijn lichtgeel, rond, afgerond aan de boven- en onderzijde, aangeduid met "AVA" ingedrukt aan de ene zijde en "20" aan de andere zijde.

De tabletten worden geleverd in dozen met één of twee aluminium blisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 10 of 15 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

Strandbergsgatan 49

Stockholm

112 51

Zweden

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.