

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doptelet 20 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder avatrombopagmaleat tilsvarende 20 mg avatrombopag.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver tablett, filmdrasjert inneholder 120,8 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Lysegul, rund, bikonveks filmdrasjert 7,6 mm tablett preget med «AVA» på den ene siden og «20» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Doptelet er indisert til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt.

Doptelet er indisert til behandling av primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor andre behandlinger (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandling skal innledes av og forbli under overvåking av en lege med erfaring innen behandling av hematologiske sykdommer. Doptelet bør tas til samme tid hver dag (f.eks. om morgenen eller om kvelden) med mat, inkludert når dosen tas sjeldnere enn én gang daglig.

Kronisk leversykdom

Mål blodplattetall før administrasjon av Doptelet-behandling og på dagen for prosedyren. Dette for å sikre adekvat økning i blodplattetallet, og at det ikke finnes en uventet høy økning i blodplattetallet hos pasientpopulasjoner spesifisert i pkt. 4.4 og 4.5.

Anbefalt daglig dose av avatrombopag er basert på pasientens blodplattetall (se tabell 1). Dosering bør begynne 10 til 13 dager før den planlagte prosedyren. Pasienten bør undergå prosedyren 5 til 8 dager etter den siste dosen med avatrombopag.

Tabell 1: Anbefalt daglig dose for avatrombopag

Blodplatetall ($\times 10^9/l$)	Dosering én gang daglig	Doseringens varighet
< 40	60 mg (tre 20 mg tabletter)	5 dager
≥ 40 til < 50	40 mg (to 20 mg tabletter)	5 dager

Behandlingsvarighet

På grunn av begrensede data bør avatrombopag ikke tas i mer enn 5 dager.

Glemte doser

Hvis en dose blir glemt, bør den tas så snart man husker på den. Det må ikke tas en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose. Den neste dosen skal tas til vanlig tid dagen etter.

Kronisk immunologisk trombocytopeni

Bruk den laveste dosen av Doptelet som er nødvendig for å oppnå og opprettholde et blodplatenivå på $\geq 50 \times 10^9/l$, etter behov, for å redusere risikoen for blødning. Ikke bruk avatrombopag for å normalisere blodplatetallet. I kliniske studier økte blodplatetallet vanligvis innen 1 uke etter oppstart av avatrombopag, og ble redusert innen 1 til 2 uker etter seponering.

Innledende doseregime

Den anbefalte startdosen med Doptelet er 20 mg (1 tablett) én gang daglig med mat.

Overvåking og dosejustering

Etter at behandlingen er innledet, skal blodplatetallet vurderes minst én gang i uken inntil et stabilt blodplatenivå på $\geq 50 \times 10^9/l$ og $\leq 150 \times 10^9/l$ er oppnådd. Overvåking av blodplatetallet to ganger i uken bør gjennomføres i løpet av de første behandlingsukene hos pasienter som får avatrombopag bare én eller to ganger i uken. To ganger ukentlig bør overvåking også gjennomføres etter dosejustering i løpet av behandlingen.

På grunn av den potensielle risikoen for blodplatetall over $400 \times 10^9/l$ i løpet av de første behandlingsukene skal pasienter overvåkes nøye for tegn eller symptomer på trombocytose. Etter at stabilt blodplatetall er oppnådd, skal blodplatetallet sjekkes minst månedlig. Etter seponering av avatrombopag bør blodplatetallet sjekkes ukentlig i minst 4 uker.

Justeringer av dosen (se tabell 2 og tabell 3) er basert på responsen av blodplatetallet. Ikke overgå en daglig dose på 40 mg (2 tabletter).

Tabell 2: Dosejustering av avatrombopag for pasienter med primær kronisk immunologisk trombocytopeni

Blodplateverdi (x 10 ⁹ /l)	Dosejustering eller handling
< 50 etter minst 2 uker med avatrombopag-behandling	<ul style="list-style-type: none"> • Øk <i>ett dosenivå</i> i henhold til tabell 3. • Vent 2 uker med å evaluere effekten av dette regimet og enhver påfølgende justering av dosen.
> 150 og ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Reduser <i>ett dosenivå</i> i henhold til tabell 3. • Vent 2 uker med å evaluere effekten av dette regimet og enhver påfølgende justering av dosen.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Stopp avatrombopag. • Øk overvåkingen av blodplatetallet til to ganger i uken. • Reduser <i>ett dosenivå</i> i henhold til tabell 3 og gjenoppta behandlingen når blodplatetallet er mindre enn 100 x 10⁹/l.
< 50 etter 4 uker med avatrombopag 40 mg én gang daglig	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer avatrombopag.
> 250 etter 2 uker med avatrombopag 20 mg ukentlig	<ul style="list-style-type: none"> • Seponer avatrombopag.

Tabell 3: Avatrombopag-dosenivåer for titrering hos pasienter med primær kronisk immunologisk trombocytopeni

Dose [‡]	Dosenivå
40 mg én gang daglig	6
40 mg tre ganger i uken <i>OG</i> 20 mg på de 4 gjenværende dagene i hver uke	5
20 mg én gang daglig*	4
20 mg tre ganger i uken	3
20 mg to ganger i uken <i>ELLER</i> 40 mg én gang i uken	2
20 mg én gang i uken	1

* Innledende doseregime for alle pasienter *unntatt* de som tar *moderate eller sterke doble induktorer* eller *moderate eller sterke doble hemmere* av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller av CYP2C9 alene.

‡ Pasienter som tar avatrombopag sjeldnere enn én gang daglig, bør ta legemidlet på en konsekvent måte fra uke til uke.

Dosenivå 3: Tre ikke-påfølgende dager i uken, f.eks. mandag, onsdag og fredag

Dosenivå 2: To ikke-påfølgende dager i uken, f.eks. mandag og fredag

Dosenivå 1: Samme dag hver uke, f.eks. mandag

Hvis en dose glemmes, skal pasienten ta den glemte dosen med avatrombopag så snart pasienten husker det. Pasienten skal ikke ta to doser samtidig for å kompensere for en glemte dose, og skal ta neste dose i henhold til det aktuelle regimet.

Avatrombopag kan administreres i tillegg til andre ITP-legemidler. Blodplatetallet bør overvåkes når avatrombopag kombineres med andre legemidler for behandling av primær ITP, for å unngå at blodplatetallet kommer utenfor det anbefalte området, og for å fastslå om dosen av det ene eller det andre legemidlet bør reduseres.

Seponering

Avatrombopag skal seponeres hvis blodplatetallet ikke øker til $\geq 50 \times 10^9/l$ etter 4 ukers dosering med maksimal dose på 40 mg én gang daglig. Doptelet skal seponeres hvis blodplatetallet er over $250 \times 10^9/l$ etter 2 ukers dosering med 20 mg én gang i uken.

Anbefalt dosering med samtidig moderate eller sterke doble induktorer eller hemmere av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller av CYP2C9 alene hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni

De anbefalte startdosene med avatrombopag hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni som samtidig får legemidler, er oppsummert i tabell 4.

Tabell 4: Anbefalt startdose med avatrombopag for pasienter med primær kronisk immunologisk trombocytopeni basert på samtidig administrerte legemidler

Samtidig administrerte legemidler	Anbefalt startdose
Moderate eller sterke doble hemmere av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller av CYP2C9 alene (f.eks. flukonazol)	20 mg (1 tablett) tre ganger i uken
Moderate eller sterke doble induktorer av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller av CYP2C9 alene (f.eks. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tabletter) én gang daglig

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter i alderen 65 år og eldre (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Avatrombopag blir ikke utskilt via nyrene. Det er derfor ikke behov for dosejustering hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon. Avatrombopag har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke behov for dosejustering hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon.

Grunnet begrenset tilgjengelig informasjon har ikke sikkerhet og effekt av avatrombopag hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, MELD-score > 24) blitt fastslått (se pkt. 4.4). Det forventes ingen dosejustering for disse pasientene. Avatrombopag-behandling bør kun startes opp hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom den forventede nytten overgår de forventede risikoene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Samtidige medisinske tilstander

På grunn av begrenset eller ingen tilgjengelig informasjon er sikkerhet og effekt av avatrombopag hos voksne pasienter med kronisk ITP og humant immunsviktivirus (hiv), hepatitt C-virus (HCV) eller personer med kjent systemisk lupus erythematosus, akutt hepatitt, aktiv kronisk hepatitt, cirrhose, lymfoproliferativ sykdom, myeloproliferative lidelser, leukemi, myelodysplasi (MDS), samtidig malign sykdom og signifikant kardiovaskulær sykdom (f.eks. kongestiv hjertesvikt av grad III/IV, atrieflimmer, status etter koronar bypass eller plassering av stent) er ikke fastslått.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av avatrombopag hos barn under 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

CYP2C9-funksjonstap-polymorfismer

Avatrombopageksponering kan øke hos pasienter med CYP2C9*2- og CYP2C9*3-funksjonstap-polymorfismer. Friske forsøkspersoner (n = 2) som var homozygotiske for disse mutasjonene (langsomme omsettere) hadde ca. dobbelt så høy eksponering sammenlignet med forsøkspersoner med villtype CYP2C9.

Administrasjonsmåte

Doptelet er til oral bruk, og tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor avatrombopag eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Trombotiske/tromboemboliske hendelser

Pasienter med kronisk leversykdom har økt risiko for tromboemboliske hendelser. Portvenetrombose har blitt rapportert med økt hyppighet hos pasienter med kronisk leversykdom og blodplattetall $> 200 \times 10^9/l$, som mottar en trombopoietinreseptoragonist (se pkt. 4.8). Hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni forekom tromboemboliske hendelser (arterielle eller venøse) hos 7 % (9/128) av pasientene som fikk avatrombopag (se pkt. 4.8).

Doptelet ble ikke studert hos pasienter med tidligere tromboemboliske hendelser. Ta i betraktning den mulige økningen av trombotisk risiko ved administrasjon av Doptelet til pasienter med kjente risikofaktorer for tromboembolisme, inkludert, men ikke begrenset til, genetisk protrombotiske lidelser (Faktor V Leiden, Protrombin 20210A, antitrombinmangel eller Protein C- eller S-mangel), høy alder, pasienter med langvarige perioder med immobilisering, maligniteter, prevensjonsmidler og hormon-substitusjonsbehandling, kirurgi/traumer, fedme og røyking. Doptelet bør ikke administreres til pasienter med kronisk leversykdom eller kronisk immunologisk trombocytopeni i et forsøk på å normalisere blodplattetallet.

QTc-forlengelse med samtidige legemidler

Ved eksponering tilsvarende den som ble oppnådd ved 40 mg og 60 mg dose, forlenget ikke Doptelet QT-intervallet i noen klinisk relevant grad. Gjennomsnittlig QTc-forlengelseeffekt > 20 ms forventes ikke med det høyeste anbefalte terapeutiske doseringsregimet basert på analyse av data fra de samlede kliniske studiene med pasienter med kronisk leversykdom. Det må imidlertid utvises forsiktighet når Doptelet administreres samtidig med moderate eller sterke doble CYP3A4/5- og CYP2C9-hemmere, eller med moderate eller sterke CYP2C9-hemmere, da disse legemidlene kan øke eksponeringen for avatrombopag. Forsiktighet må også utvises hos pasienter med funksjonstap-polymorfismer av CYP2C9, da disse kan øke eksponeringen for avatrombopag.

Tilbakevendelse av trombocytopeni og blødning etter avsluttet behandling hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni

Trombocytopeni vil sannsynligvis komme tilbake hos ITP-pasienter etter avsluttet behandling med avatrombopag. Etter seponering av avatrombopag, går blodplattetallene tilbake til baselinivået innen 2 uker hos de fleste pasienter, noe som øker blødningsrisikoen og i noen tilfeller kan føre til blødning. Det er økt risiko for blødning hvis behandlingen med avatrombopag seponeres i nærvær av antikoagulantia eller antitrombotika. Pasienter bør overvåkes nøye med tanke på reduksjon i blodplattetallet og om de medisinsk klarer å unngå blødning etter seponering av behandling med avatrombopag. Det anbefales at ITP-behandlingen, dersom behandling med avatrombopag seponeres, skal startes på nytt i henhold til gjeldende retningslinjer for behandling. Ytterligere medisinsk behandling kan inkludere seponering av antikoagulantia og/eller antitrombotika, reversering av antikoagulasjon eller blodplatestøtte.

Økt retikulin i benmargen

Det antas at økt retikulin i benmargen er et resultat av TPO-reseptorstimulering, noe som fører til et økt antall megakaryocytter i benmargen, som senere kan frigjøre cytokiner. Økt retikulin kan antydes av morfologiske endringer i de perifere blodcellene og kan påvises gjennom benmargsbiopti. Derfor anbefales undersøkelser for cellulære morfologiske abnormiteter ved bruk av perifert blodutstryk og fullstendig hematologisk status (CBC) før og under behandling med avatrombopag.

Hvis det observeres tap av effekt og unormal perifer blodutstryk hos pasienter, bør administrering av avatrombopag seponeres, en fysisk undersøkelse bør utføres og en benmargsbiopsi med hensiktsmessig flekking for retikulin vurderes. Hvis tilgjengelig, bør det gjøres sammenligning med en tidligere benmargsbiopsi. Hvis effekten opprettholdes og det observeres unormal perifer blodutstryk hos pasienter, bør legen følge hensiktsmessig klinisk skjønn, inkludert vurdering av en benmargsbiopsi, og nytte-risikoforholdet av avatrombopag og alternative ITP-behandlingsformer bør vurderes på nytt.

Progresjon av eksisterende myelodysplastisk syndrom (MDS)

Effekt og sikkerhet av Doptelet er ikke fastslått for behandling av trombocytopeni på grunn av MDS. Doptelet skal ikke brukes utenfor kliniske studier for behandling av trombocytopeni på grunn av MDS.

Det er en teoretisk bekymring for at trombopoetinreseptor-agonister (TPO-R) kan stimulere utviklingen av eksisterende hematologiske maligniteter som MDS. TPO-R-agonister er vekstfaktorer som fører til trombopoietisk stamcelleekspansjon, differensiering og blodplateproduksjon. TPO-R uttrykkes overveiende på overflaten av celler i den myeloide avstamningen. For TPO-R-agonister er det en bekymring for at de kan stimulere utviklingen av eksisterende hematopoetiske maligniteter som MDS.

Diagnosen av ITP hos voksne og eldre pasienter skal ha blitt bekreftet ved utelukkelse av andre kliniske tilstander som presenterer med trombocytopeni, spesielt må diagnosen MDS utelukkes. Det bør vurderes å utføre en benmargsaspirasjon og biopsi i løpet av sykdommen og behandlingen, spesielt hos pasienter over 60 år, for de med systemiske symptomer eller unormale tegn som økt antall perifere blastceller.

Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det finnes begrenset informasjon om bruk av avatrombopag hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C, MELD-score > 24). Avatrombopag bør kun brukes hos slike pasienter dersom den forventede nytten overgår de forventede risikoene (se pkt. 4.2 og 5.2).

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon skal behandles i samsvar med klinisk praksis og bør følges nøye med tanke på tidlige tegn på forverring eller ny opptreden av hepatisk encefalopati, ascites og trombose- eller blødningstendens, gjennom regelmessige leverfunksjonsprøver, tester av blodkoaguleringsstatus og ved bildetaking av portasystemet ved behov.

Pasienter med Child-Pugh klasse C leversykdom, som tar avatrombopag før en invasiv prosedyre, bør evalueres samme dag som prosedyren for å se etter en uventet høy økning i blodplatetallet.

Bruk hos pasienter med kronisk leversykdom som gjennomgår invasive prosedyrer

Formålet med behandlingen med Doptelet er å øke blodplatetallet. Selv om nytte-/risikoprofilen for andre prosedyrer som ikke ble spesifikt inkludert i de kliniske studiene, sannsynligvis er omtrent den samme, har ikke sikkerheten og effekten av avatrombopag blitt fastslått for større kirurgiske inngrep som f.eks. laparotomi, torakotomi, åpen hjertekirurgi, kraniotomi eller eksisjon av organer.

Gjentatt behandling for pasienter med kronisk leversykdom som gjennomgår invasive prosedyrer

Det finnes begrenset informasjon om bruk av avatrombopag hos pasienter som tidligere har blitt eksponert for avatrombopag.

Samtidig administrasjon med legemidler som inneholder interferon

Legemidler som inneholder interferon har vært kjent for å redusere blodplatetall, og dette bør derfor tas med i betraktningen ved samtidig administrasjon av avatrombopag og legemidler som inneholder interferon.

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

P-gp-hemmere

Samtidig bruk av avatrombopag og P-gp-hemmere resulterte i endringer i eksponering uten klinisk betydning. Det anbefales ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

CYP3A4/5- og CYP2C9-hemmere

Samtidig bruk av avatrombopag og moderate eller sterke CYP3A4/5-hemmere og doble CYP2C9-hemmere (f.eks. flukonazol) øker eksponeringen for avatrombopag. Samtidig bruk av avatrombopag med moderate eller sterke CYP2C9-hemmere forventes å øke eksponeringen for avatrombopag.

Kronisk leversykdom

Økningen i avatrombopag-eksponering forventes ikke å ha noen klinisk viktig effekt på blodplatetallet da behandlingen varer i 5 dager, og det anbefales ingen dosejustering. Imidlertid bør disse pasientene evalueres samme dag som prosedyren for å se etter en uventet høy økning i blodplatetallet (se pkt. 4.2 og 5.2).

Kronisk immunologisk trombocytopeni

Reduser startdosen av avatrombopag når den brukes samtidig med en moderat eller sterk dobbel hemmer av CYP2C9 og CYP3A4/5 (se tabell 4 og pkt. 4.2). Reduksjon av startdosen bør også vurderes for pasienter som får en moderat eller sterk CYP2C9-hemmer.

Blodplatetallet skal overvåkes og dosen med avatrombopag skal justeres etter behov hos pasienter som starter med moderate eller sterke doble hemmere av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller moderate eller sterke hemmere av CYP2C9, mens de får avatrombopag (se tabell 2, tabell 3 og pkt. 4.2).

CYP3A4- og CYP2C9-induktorer

Samtidig bruk av moderate eller sterke CYP3A4/5- og doble CYP2C9-induktorer (f.eks. rifampicin, enzalutamid) reduserer eksponeringen for avatrombopag og kan resultere i en svekket effekt på blodplatetallet. Samtidig bruk av avatrombopag med moderate eller sterke CYP2C9-induktorer forventes å redusere eksponeringen for avatrombopag.

Kronisk leversykdom

Nedgangen i avatrombopageksponering forventes ikke å ha en klinisk viktig effekt på blodplatetallet på grunn av 5 dagers behandlingsvarighet. Ingen dosejustering anbefales (se pkt. 5.2).

Kronisk immunologisk trombocytopeni

Øk den anbefalte startdosen av Doptelet når det brukes samtidig med en moderat eller sterk dobbel induktor av CYP2C9 og CYP3A4/5 (se tabell 4 og pkt. 4.2). En økning i startdosen bør også vurderes for pasienter som får en moderat eller sterk CYP2C9-induktor.

Hos pasienter som starter med moderat eller sterk dobbel induktor av CYP2C9 og CYP3A4/5 eller moderate eller sterke induktorer av CYP2C9 mens de får avatrombopag, må blodplatetallet kontrolleres og dosen justeres etter behov (se tabell 2, tabell 3 og pkt. 4.2).

Legemidler til behandling av ITP

Legemidler som ble brukt til behandling av ITP i kombinasjon med avatrombopag i kliniske studier, inkluderte kortikosteroider, danazol, dapson og intravenøs immunoglobulin (IVIg). Blodplatetallet bør overvåkes når avatrombopag kombineres med andre legemidler til behandling av ITP, for å unngå et blodplatetall utenfor det anbefalte området.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av avatrombopag hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn til reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Doptelet er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det foreligger ingen kliniske data om tilstedeværelse av avatrombopag i morsmelk hos mennesker, effekt hos spedbarn som ammes, eller effekt på melkeproduksjon. Det er ukjent om avatrombopag eller dens metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Avatrombopag ble funnet i melk hos diegivende rotter, se pkt. 5.3. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Doptelet skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Effekten av avatrombopag på fertilitet hos mennesker har ikke blitt fastslått, og en risiko kan ikke utelukkes. I dyrestudier har ikke avatrombopag vist noen negative effekter på fertiliteten hos hann- og hunndyr eller på tidlig embryogenese hos rotter (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Doptelet har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Kronisk leversykdom

Sikkerheten av avatrombopag ble evaluert i to randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte studier, ADAPT-1 og ADAPT-2, der 430 pasienter med kronisk leversykdom og trombocytopeni mottok enten avatrombopag (n = 274) eller placebo (n = 156), og hadde én sikkerhetsvurdering etter dosen.

Kronisk immunologisk trombocytopeni

Sikkerheten til avatrombopag ble evaluert i tre kontrollerte studier og en ukontrollert studie som inkluderte 161 pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. De samlede sikkerhetsdataene fra disse fire studiene inkluderer 128 pasienter som ble eksponert for avatrombopag i en median varighet på 29 uker.

Bivirkningstabell

Bivirkninger er klassifisert etter foretrukket term og organklassesystem og etter frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$).

Studiepopulasjon, kronisk leversykdom

Organklassesystem (MedDRA-terminologi*)	Vanlige	Mindre vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi
Karsykdommer		Portvenetrombose
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Smerter i skjelettet Myalgi
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Fatigue (utmattelse)	Pyreksi

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

Studiepopulasjon, kronisk primær immunologisk trombocytopeni

Organklassesystem MedDRA terminologi*	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Furunkel, septisk tromboflebitt, øvre luftveisinfeksjon
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)	Mindre vanlige	Myelofibrose
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Vanlige	Trombocytopeni, anemi, splenomegali
	Mindre vanlige	Leukocytose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperlipidemi, redusert appetitt
	Mindre vanlige	Dehydrering, hypertriglyseridemi, økt appetitt, jernmangel
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Humørsvingninger
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet, ubehag i hodet, migrene, parestesi
	Mindre vanlige	Cerebrovaskulær sykdom, kognitiv lidelse, dysgeusi, hypoestesi, sanseforstyrrelser, transitorisk ischemisk angrep
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Unormal følelse i øyet, irritasjon i øyet, pruritus i øyet, hevelse i øyet, økt tåresekresjon, okulært ubehag, fotofobi, okklusjon av retinal arterie, tåkesyn, nedsatt syn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Smerter i øret, hyperacusis
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Hjerteinfarkt
Karsykdommer	Vanlige	Hypertensjon
	Mindre vanlige	Dyp venetrombose, trombose i halspulsåren, vasokonstriksjon

Organklassesystem MedDRA terminologi*	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	Epistaksis, dyspné
	Mindre vanlige	Hemoptyse, tett nese, lungeembolisme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Kvalme, diaré, oppkast, smerter i øvre del av buken, flatulens
	Mindre vanlige	Ubehag i magen, utspent mage, smerter i nedre del av magen, anorektale variser, forstoppelse, eruktasjon, gastroøsofageal reflukssykdom, glossodyn, hemoroider, oral parestesi, hoven tunge, tungelidelse
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Portaltrombose
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Utslett, akne, petekkier, kløe
	Mindre vanlige	Alopesi, tørr hud, ekkymose, hyperhidrose, pigmenteringsforstyrrelse, kløende utslett, hudblødninger, hudirritasjon
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	Artralgi, rygg smerter, smerter i armer/ben, myalgi, smerter i muskler/skjelett
	Mindre vanlige	Artropati, ubehag i armer/ben, muskelspasmer, muskelsvakhet, brystmerter relatert til muskler/skjelett
Sykdommer i nyre og urinveier	Mindre vanlige	Hematuri
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Menoragi, smerter i brystvortene
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Utmattelse
	Vanlige	Asteni
	Mindre vanlige	Ubehag i brystet, sultfølelse, smerter, perifere hevelser
Undersøkelser	Vanlige	Økt blodsukker, økt blodplattetall, nedsatt blodsukker, økte triglyserider i blodet, økt laktatdehydrogenase i blodet, nedsatt blodplattetall, økt alaninaminotransferase, økt mengde gastrin i blodet
	Mindre vanlige	Økt aspartataminotransferase, økt blodtrykk, uregelmessig hjerterytme, økte leverenzymmer

* Medical Dictionary for Regulatory Activities (medisinsk ordbok for regulatorisk virksomhet - MedDRA) versjon 19.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Tromboemboliske hendelser

I de kliniske studiene ADAPT-1 og ADAPT-2 med pasienter med trombocytopeni og kronisk leversykdom, oppsto det én behandlingsrelatert bivirkning med portvenetrombose hos en pasient (n = 1/430) som ble rapportert 14 dager etter behandlingen med Doptelet ble avsluttet. Denne bivirkningen ble evaluert som ikke alvorlig.

I de fire samlede kliniske studiene med pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni ble tromboemboliske hendelser observert hos 7 % (9/128) av pasientene. Den eneste tromboemboliske hendelsen som forekom hos mer enn 1 enkelt pasient, var cerebrovaskulær sykdom, som forekom hos 1,6 % (2/128).

Trombocytopeni etter seponering av behandling hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni

I de fire samlede kliniske studiene med pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni, ble det sett en forbigående reduksjon i blodplatetallet til nivåer lavere enn baseline etter seponering av behandlingen hos 8,6 % (11/128) av pasientene behandlet med avatrombopag.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes ingen spesifikk motgift ved overdosering med avatrombopag. Dersom det skulle oppstå eller være mistanke om overdose, skal behandling med Doptelet stanses og blodplatetallet overvåkes nøye da avatrombopag øker blodplatetallet på en doseavhengig måte.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02B X08

Virkningsmekanisme

Avatrombopag er en oralt aktiv, småmolekylær trombopoietinreseptoragonist som stimulerer proliferasjon og differensiering av megakaryocytter fra progenitorceller i beinmargen, noe som resulterer i økt produksjon av blodplater. Avatrombopag konkurrerer ikke med reseptorer for trombopoietin (TPO) og har, når den brukes sammen med TPO, en tilleggseffekt på blodplateproduksjonen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Studier av kronisk leversykdom

Effekt og sikkerhet av avatrombopag ved behandling av voksne pasienter med kronisk leversykdom og blodplatetall $< 50 \times 10^9/l$ som hadde en planlagt prosedyre, ble studert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte fase 3-studier med identisk design (ADAPT-1 og ADAPT-2). I hver studie ble pasientene plassert i kohorten med lavt blodplatetall ved baseline ($< 40 \times 10^9/l$) eller kohorten med høyt blodplatetall ved baseline (≥ 40 til $< 50 \times 10^9/l$), basert på deres blodplatetall ved baseline. Pasientene ble deretter randomisert 2:1 for å motta enten avatrombopag eller placebo.

Pasienter i kohorten med lavt blodplatetall ved baseline mottok 60 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo én gang daglig i fem dager, og pasienter i kohorten med høyt blodplatetall ved baseline mottok 40 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo én gang daglig i fem dager. Kvalifiserte pasienter hadde planlagte prosedyrer (prosedyrer med lav blødningsrisiko, som f.eks. endoskopi og koloskopi (60,8 %); moderat blødningsrisiko, som f.eks. leverbiopsi og kjemoembolisering for HCC (17,2 %); eller høy blødningsrisiko, som f.eks. dentale prosedyrer og radiofrekvensablasjon (22,1 %) fem til åtte dager etter den siste behandlingsdosen. Pasientpopulasjonene for kohortene med lavt og høyt blodplatetall ved baseline lignet hverandre og besto av 66 % menn og 35 % kvinner; gjennomsnittsalder 58 år og 61 % hvite, 34 % asiatiske og 3 % svarte. Totalt 24,8 % av pasientene var ≥ 65 år, 4,6 % ≥ 75 år, og kun 1 (0,2 %) var ≥ 85 år. Pasientenes MELD-score rangerte

fra < 10 (37,5 %), 10 til 14 (46,3 %) og fra > 14 til < 24 (16,2 %), og inkluderte pasienter med CTP-klasse A (56,4 %), klasse B (38,1 %) og klasse C (5,6 %).

I ADAPT-1 ble totalt 231 pasienter randomisert; 149 pasienter ble plassert i avatrombopag-gruppen og 82 pasienter i placebo-gruppen. I kohorten med lavt blodplatetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplatetall $31,1 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med avatrombopag, og $30,7 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med placebo. I kohorten med høyt blodplatetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplatetall $44,3 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med avatrombopag, og $44,9 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med placebo.

I ADAPT-2 ble totalt 204 pasienter randomisert; 128 pasienter ble plassert i avatrombopag-gruppen og 76 pasienter i placebo-gruppen. I kohorten med lavt blodplatetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplatetall $32,7 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med avatrombopag, og $32,5 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med placebo. I kohorten med høyt blodplatetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplatetall $44,3 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med avatrombopag, og $44,5 \times 10^9/l$ for gruppen som ble behandlet med placebo.

Respondenter ble definert som pasienter som ikke behøvde noen blodpladettransfusjon eller redningsprosedyre for blødning etter randomisering og opptil syv dager etter en planlagt prosedyre. Resultatene er vist i tabell 5.

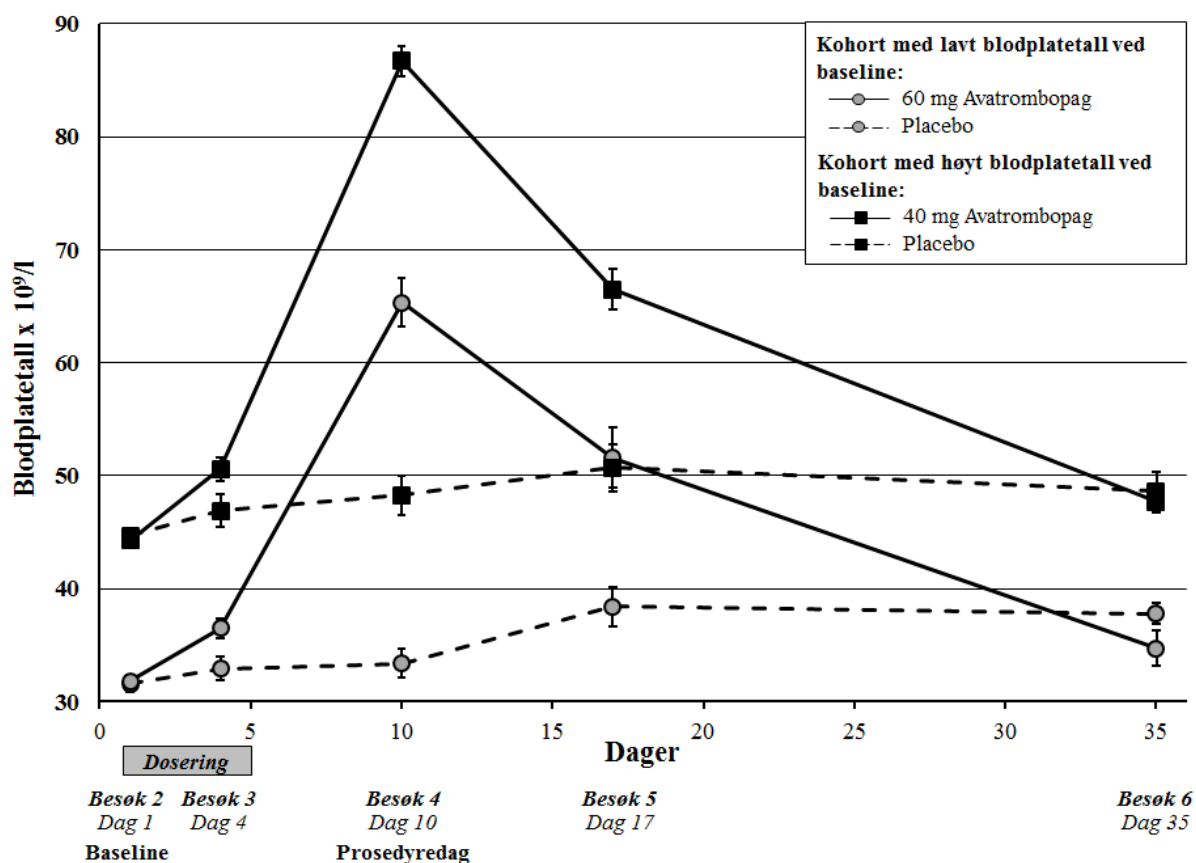
Tabell 5: Effekresultater etter kohort med blodplatetall ved baseline og behandlingsgruppe - ADAPT-1 og ADAPT-2

Kohort med lavt blodplatetall ved baseline ($< 40 \times 10^9/l$)				
Kategori	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodpladettransfusjon eller redningsprosedyre for blødning				
Respondenter <i>95 % KI^a</i>	23 % (11; 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
P-verdi^b	< 0,0001		0,0006	
Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplatetall $\geq 50 \times 10^9/l$ på dagen for prosedyren				
Respondenter <i>95 % KI^a</i>	4 % (0; 10)	69 % (59; 79)	7 % (0; 15)	67 % (56; 78)
P-verdi^b	< 0,0001		< 0,0001	
Endring i blodplatetall fra baseline til dagen for prosedyren				
Gjennomsnitt (SD) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Median $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
P-verdi^c	< 0,0001		< 0,0001	

Høyt blodplattetall ved baseline (≥ 40 til $< 50 \times 10^9/l$)				
Kategori	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopa g 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopa g 40 mg (n = 58)
Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodplattetransfusjon eller redningsprosedyre for blødning				
Respondenter 95 % KI ^a	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
P-verdi^b	< 0,0001		< 0,0001	
Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplattetall $\geq 50 \times 10^9/l$ på dagen for prosedyren				
Respondenter 95 % KI ^a	21 % (7; 34)	88 % (80; 96)	39 % (23; 56)	93 % (87; 100)
P-verdi^b	< 0,0001		< 0,0001	
Endring i blodplattetall fra baseline til dagen for prosedyren				
Gjennomsnitt (SD) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Median $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
P-verdi^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Tosidig 95 % konfidensintervall basert på normal approksimering. b Cochran Mantel Haenszel Test. c Wilcoxon Rank Sum Test.				

En målt økning i blodplattetall ble observert i begge avatrombopag-behandlingsgruppene over tid og begynte på dag 4 etter dosering, nådde høyeste måling på dag 10-13 og returnerte til nær baselineverdier innen dag 35 (Figur 1); gjennomsnittlig blodplattetall holdt seg over eller tilsvarende $50 \times 10^9/l$ på dag 17 (Besøk 5).

Figur 1: Gjennomsnittlig blodplattetall (+/- standardfeil) per dag fra oppstart av dosering, etter kohort med blodplattetall ved baseline og behandlingsgruppe – ADAPT-1 og ADAPT-2



Effekten av avatrombopag var tilsvarende på tvers av flere undergrupper for den samlede Fase 3-populasjonen (ADAPT-1 og ADAPT-2). Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodplattetransfusjon eller noen redningsprosedyre for blødning, var generelt tilsvarende på tvers av de forskjellige undergruppene.

Studier av kronisk immunologisk trombocytopeni

Effekten av Doptelet hos voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni ble evaluert i en fase 3, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert multisenterstudie (studie 302). Pasientene hadde tidligere fått én eller flere tidligere behandlinger mot kronisk immunologisk trombocytopeni og hadde et gjennomsnitt av blodplattetall ved screening og ved baseline på $< 30 \times 10^9/l$. Pasientene ble sentralt stratifisert etter splenektomistatus, blodplattetall ved baseline (≤ 15 eller $> 15 \times 10^9/l$) og bruk av samtidige legemidler mot kronisk immunologisk trombocytopeni, og deretter randomisert (2:1) for å få enten avatrombopag eller placebo i 6 måneder. Pasientene fikk en startdose på 20 mg én gang daglig, med doser som deretter ble titrert basert på blodplaterespons.

I tillegg kunne pasientene gradvis avslutte samtidig administrerte legemidler mot ITP og få redningsbehandlinger i henhold til lokale retningslinjer. Over halvparten av alle pasientene i hver behandlingsgruppe hadde ≥ 3 tidligere ITP-behandlinger og 29 % av placebo-pasientene og 34 % av avatrombopag-pasientene hadde en tidligere splenektomi.

Førtini pasienter ble randomisert, 32 til avatrombopag og 17 til placebo, med tilsvarende gjennomsnittlige [SD] blodplattetall ved baseline i de to behandlingsgruppene (henholdsvis $14,1 [8,6] \times 10^9/l$ og $12,7 [7,8] \times 10^9/l$). Median alder var 44 år, 63 % var kvinner og 94 % var hvite, 4 % var asiatiske og 2 % var svarte. Totalt 8,2 % av pasientene var ≥ 65 år, og ingen pasienter var ≥ 75 år. Median eksponeringstid var 26 uker for pasienter behandlet med avatrombopag og 6 uker for pasienter behandlet med placebo. Det primære effektresultatet i denne studien var det kumulative

antall uker der blodplatetallet var $\geq 50 \times 10^9/l$ i løpet av en 6 måneders behandlingsperiode uten redningsbehandling. Avatrombopag-behandlede pasienter hadde lengre varighet av blodplatetall $\geq 50 \times 10^9/l$ uten redningsbehandling sammenlignet med de som fikk placebo (median henholdsvis 12,4 [0, 25] vs. 0 [0, 2] uker, $p < 0,0001$) (se tabell 6).

Tabell 6: Kumulativt antall uker med blodplaterespons – studie 302

Primært effektutfall	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulativt antall uker med blodplaterespons*		
Gjennomsnitt (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Median	12,4	0,0
Min, Maks.	0, 25	0, 2
p-verdi av Wilcoxon rank sum test	< 0,0001	

* Kumulativt antall uker med blodplaterespons er definert som totalt antall uker hvor blodplatetallet var $\geq 50 \times 10^9/l$ i løpet av 6 måneder med behandling uten redningsbehandling.

I tillegg hadde en større andel av pasientene i behandlingsgruppen med avatrombopag blodplatetall $\geq 50 \times 10^9/l$ på dag 8 sammenlignet med placebo (henholdsvis 21/32; 66 % vs. 0/17; 0,0 %; 95 % KI (47, 86); $p < 0,0001$). Selv om få personer fikk samtidig administrerte legemidler mot ITP ved baseline, hadde en større andel av pasientene i behandlingsgruppen med avatrombopag en reduksjon i bruken av samtidig administrerte legemidler mot ITP fra baseline sammenlignet med placebo (henholdsvis 5/15; 33 % vs. 0/7; 0,0 %, 95 % KI (12, 62); $p = 0,1348$).

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Doptelet i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved trombocytopeni som er sekundær til leversykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Tidsprofilen for plasmakonsentrasjon etter oral administrasjon av avatrombopag var karakterisert av en kort «lag»-tid (0,5-0,75 timer) med maksimal eksponering ved 6-8 timer etter dosen. I en flerdose farmakokinetisk studie med friske frivillige ble steady state nådd innen dag 5 etter dosering. Åpne, randomiserte kliniske overkrysningsstudier med samme design ble utført med friske frivillige for å evaluere effekten av mat med høyt og lavt fettinnhold på avatrombopags biotilgjengelighet og farmakokinetiske variabilitet. Ingen klinisk viktige effekter på rate (C_{max}) eller grad (AUC) av avatrombopag-eksponering ble funnet ved inntak av noen av de to matvaretypene. Det fantes imidlertid en signifikant reduksjon (med ca. 50 %) mellom og innen forsøkspersonvariabilitet for avatrombopags AUC og C_{max} ved administrasjon sammen med mat (se pkt. 4.2 og 4.5).

Interaksjon med mat

Administrasjon av avatrombopag sammen med mat med enten høyt eller lavt fettinnhold resulterte ikke i klinisk viktige endringer i rate eller grad av avatrombopag-absorpsjon. Imidlertid ga administrasjon av avatrombopag sammen med mat med både høyt og lavt fettinnhold en reduksjon mellom og innen farmakokinetisk forsøkspersonvariabilitet for avatrombopag med ca. 50 %. Det anbefales derfor at avatrombopag administreres sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

In vitro studier antyder at avatrombopag har en sterk binding til humane plasmaproteiner (> 96 %). Tilsynelatende distribusjonsvolum for avatrombopag hos pasienter med trombocytopeni og kronisk

leversykdom basert på analyser av populasjonsfarmakokinetikk er ca. 180 liter, og tilsynelatende distribusjonsvolum hos pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni er ca. 235 l, noe som antyder at avatrombopag har en utbredt distribusjon.

Biotransformasjon

Den oksidative metabolismen for avatrombopag medieres hovedsakelig av CYP2C9 og CYP3A4. Avatrombopag er et substrat for transport mediert av p-glykoprotein (P-gp), selv om ingen kliniske viktige forskjeller i økninger i blodplattetall forventes når avatrombopag administreres samtidig med en sterk P-gp-hemmer. Basert på *in vitro* studier forventes ingen andre transportproteiner (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 og OAT3) å spille noen signifikant rolle i disposisjonen for avatrombopag.

Tabell 7: Legemiddelinteraksjoner: Endringer i farmakokinetikken til avatrombopag med samtidig administrert legemiddel

Samtidig administrert legemiddel*	Geometrisk gjennomsnittsratio [90 % KI] for avatrombopags PK med/uten samtidig administrert legemiddel (Ingen effekt = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Sterk CYP3A-hemmer		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Moderate CYP3A- og CYP2C9-hemmere		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Moderat CYP2C9- og sterk CYP3A-induktor		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
P-gp-hemmer		
Cyklosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
P-gp og moderat CYP3A-hemmer		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* ved steady state, unntatt for cyklosporin som ble administrert som enkeltdose

Effekt av avatrombopag

Avatrombopag hemmer ikke CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A, induserer ikke CYP1A, CYP2B6, CYP2C og CYP3A, og er en svak induktor for CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag hemmer organisk aniontransportør (OAT) 1 og 3 og brystkrefresistensprotein (BCPR), men ikke organisk aniontransportørpeptid (OATP) 1B1 og 1B3, og organisk kationtransportør (OCT) 2 *in vitro*.

Effekt av transportproteiner

Avatrombopag er et substrat for transport mediert av P-glykoprotein (P-gp) (se tabell 7). Avatrombopag er ikke t substrat for OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 og OAT3.

Eliminasjon

Hovedruten for utskillelse av avatrombopag er via avføring. Etter administrasjon av en enkeltdose på 20 mg ¹⁴C avatrombopag til friske mannlige frivillige ble 88 % av dosen gjenfunnet i avføring og 6 % i urin. Av de 88 % av legemiddelrelatert materiale i avføring ble 77 % identifisert som hovedmetabolitt (34 %) og 4-hydroksey-metabolitten (44 %). Ingen metabolitter av avatrombopag ble funnet i plasma.

Gjennomsnittlige halveringstid i plasma (% CV) for avatrombopag er ca. 19 timer (19 %). Gjennomsnittlig (% CV) clearance for avatrombopag er estimert til 6,9 l/t (29 %).

Linearitet

Avatrombopag viste doseproporsjonal farmakokinetikk etter enkeltdoser fra 10 mg (0,5 ganger laveste godkjente dose) til 80 mg (1,3 ganger høyeste anbefalte dose).

Spesielle populasjoner

Eldre

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk for plasmakonsentrasjoner for avatrombopag fra kliniske studier med friske frivillige og pasienter med trombocytopeni grunnet kronisk leversykdom eller friske frivillige og pasienter med ITP, der henholdsvis 11 % av studiepopulasjonen (84/787) og 4 % (24/577) var ≥ 65 år, antydte at avatrombopag-eksponering ikke påvirkes av alder (se pkt. 4.2).

Raser eller etniske grupper

Analyse av populasjonsfarmakokinetikk for plasmakonsentrasjoner for avatrombopag fra kliniske studier med friske frivillige, pasienter med trombocytopeni grunnet kronisk leversykdom, og pasienter med ITP antydte at avatrombopag-eksponering var tilsvarende på tvers av de forskjellige rasene som ble studert.

Nedsatt nyrefunksjon

Studier med mennesker demonstrerte at nyrene ikke er en hovedvei for hverken uendret avatrombopag eller eliminasjon av dens metabolitter. Basert på den kjente metabolske profilen for avatrombopag og det faktum at 6 % av dosen utskilles i urin, er sannsynligheten for effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til avatrombopag ansett for å være svært lav (se pkt. 4.2 og 4.8).

Analysen av populasjonsfarmakokinetikk for avatrombopag hos friske frivillige og forsøkspersoner med trombocytopeni grunnet kronisk leversykdom indikerte lignende eksponering for friske personer og personer med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (CrCL ≥ 30 ml/min, Cockcroft Gault).

Farmakokinetikk og farmakodynamikk for avatrombopag har ikke blitt undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CrCL < 30 ml/min, Cockcroft Gault), inkludert pasienter som trenger hemodialyse.

Nedsatt leverfunksjon

En analyse av populasjonsfarmakokinetikken evaluerte plasmaeksponering av avatrombopag hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon basert på scorer fra Model for End Stage Liver Disease (MELD) og Child Turcotte Pugh. Ingen klinisk relevant forskjell i avatrombopag-eksponering ble observert mellom pasienter med Child Turcotte Pugh-scorer (intervall = 5 til 12) eller MELD-scorer (intervall = 4 til 23) og friske forsøkspersoner. Plasmaeksponering for avatrombopag var sammenlignbar hos pasienter med kronisk leversykdom som var sekundær til viral hepatitt (n = 242), ikke-alkoholisk steatohepatitt (n = 45) og alkoholisk leversykdom (n = 49) i de pivotale Fase 3-studiene, og den var også sammenlignbar med den hos friske forsøkspersoner (n = 191). På grunn av begrensede tilgjengelige data skal avatrombopag brukes hos pasienter i Child-Pugh-klasse C bare når forventet nytte oppveier forventet risiko.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Avatrombopag stimulerer ikke blodplateproduksjon hos mus, rotter, aper eller hunder grunnet den unike TPO-reseptorspesifisiteten. Data fra disse dyrestudiene kan derfor ikke gi et fullstendig bilde på mulige bivirkninger hos mennesker relatert til økning i blodplatetall som følge av avatrombopag.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans. Avatrombopags primære toksisitet i pivotale studier med gjentatt dosering var i magesekken ved høye doser med adekvate sikkerhetsmarginer ved sammenligning med eksponering ved maksimal anbefalt human dose. Disse effektene var reversible selv under studiene av kronisk toksisitet.

Karsinogenese

I toårige karsinogenitetsstudier med mus og rotter var det forekomst av gastriske tumorer (carcinoider) med neuroendokrine celler (enterokromaffin-lignende celle, ECL-celle) i magen ved høye doser. De gastriske carcinoidene ble ansett å mest sannsynlig være forårsaket av den langvarig hypergastrinemien observert i toksisitetsstudier. Hypergastrinemi-relaterte gastriske carcinoider hos gnagere anses generelt for å ha lav risiko eller relevans for mennesker.

Avatrombopag var ikke mutagent i en *in vitro* i Ames-test (bacterial reverse mutation) og var ikke klastogent i en *in vitro*-test av kromosomaberasjoner i lymfocytter fra menneske eller i en *in vivo* mikronukleustest med benmarg fra menneske.

Toksikologi og/eller farmakologi hos dyr

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering, av fire ukers varighet eller lenger, ble det observert behandlingsrelaterte gastriske lesjoner hos mus, rotte og cynomolgusape. I disse artene ble avatrombopag forbundet med histopatologiske endringer i fundusslimhinnen i magesekken, karakterisert av nedbrytning av kjertelepitelet med en reduksjon i modne parietalceller. Effekten ble ikke forbundet med inflammasjonsrespons eller andre tegn på erosjon eller sårdannelse. Alvorlighetsgraden av gastriske lesjoner var avhengig av dose og varighet av avatrombopag-administrasjon, og viste en klar trend mot reversibilitet under tilfriskningsperioden. Eksponeringene (AUC) ved doser som ikke viste noen gastriske lesjoner på tvers av arter, var 3 til 33 ganger høyere enn eksponeringer hos mennesker ved maksimal anbefalt human dose (MRHD).

Reproduksjons- og utviklingstoksicitet

Avatrombopag påvirket ikke fertilitet eller tidlig embryonal utvikling hos hannrotter eller hunnrotter ved eksponeringer på henholdsvis 22 ganger og 114 ganger AUC observert hos pasienter ved anbefalt dose på 60 mg én gang daglig.

Utskillelse i melk

Avatrombopag ble funnet i melk hos diegivende rotter etter oral administrasjon av radioaktivmerket avatrombopag. De farmakokinetiske parameterne for avatrombopag i melk lignet parameterne i plasma, med en eksponeringsratio for avatrombopag-relatert radioaktivitet (melk:plasma) på 0,94.

Studier med ungdyr

I en 10 ukers toksikologistudie med ungrøtter ble avatrombopag administrert i doser fra 20 til 300 mg/kg/dag. Det var ingen testartikkelrelatert dødelighet eller kliniske tegn ved doser inntil 300 mg/kg/dag. I magesekken forekom det doseavhengig degenerasjon, regenerativ hyperplasi og atrofi av kjertelepitelet ved 100 og 300 mg/kg/dag; eksponering av 100 mg/kg/dag hos hannrotter ga 14 ganger høyere AUC enn hos pasienter med den maksimale anbefalte dosen på 60 mg én gang daglig. Avatrombopag forårsaket ikke gastriske endringer hos unge hannrotter ved en eksponering som var 7 ganger høyere enn AUC observert hos pasienter med den maksimale anbefalte dosen på

60 mg én gang daglig. En økt forekomst av underliggende fokal mineralisering ble også observert i nyrene hos hunner med 300 mg/kg/dag (eksponering hos hunnrotter var 50 ganger høyere enn den humane eksponeringen basert på AUC med en daglig dose på 60 mg).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Cellulose, mikrokrySTALLINSK (E 460(i))

Krysspovidon type B (E 1202)

Silika, kolloidal vannfri (E 551)

Magnesiumstearat (E 470b)

Filmdrasjering

Poly(vinylalkohol) (E 1203)

Talkum (E 553b)

Makrogol 3350 (E 1521)

Titandioksid (E 171)

Gult jernoksid (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (aluminiumfilm belagt med polyamid- og polyvinylklorid og med gjennomtrykksfolie av aluminium og polyetylenereftalat) som inneholder 10 eller 15 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én blisterpakning med 10 eller 15 filmdrasjerte tabletter eller to blisterpakninger med 15 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

EU/1/19/1373/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første tillatelse: 20. juni 2019

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doptelet 20 mg filmdrasjerte tabletter
avatrombopag

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder avatrombopagmaleat tilsvarende 20 mg avatrombopag.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose, se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
15 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Doptelet 20 mg

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Doptelet 20 mg tabletter
avatrombopag

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Doptelet 20 mg filmdrasjerte tabletter avatrombopag

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Doptelet er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Doptelet
3. Hvordan du bruker Doptelet
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Doptelet
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Doptelet er og hva det brukes mot

Doptelet inneholder et virkestoff kalt avatrombopag. Det tilhører legemiddelgruppen trombopoietinreseptoragonister.

Doptelet brukes hos voksne med kronisk leversykdom for å behandle lavt blodplatetall (kalt trombocytopeni) før de skal undergå en medisinsk prosedyre som innebærer en risiko for blødning.

Doptelet brukes til å behandle voksne med lave blodplatetall grunnet primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) når tidligere behandling for ITP (som for eksempel kortikosteroider eller immunoglobuliner) ikke har virket godt nok.

Doptelet virker ved å bidra til å øke antallet blodplater i blodet. Blodplater er blodceller som hjelper blodet med å levre seg og dermed forhindre blødning.

2. Hva du må vite før du bruker Doptelet

Bruk ikke Doptelet

- dersom du er allergisk overfor avatrombopag eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6). Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du bruker Doptelet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Doptelet dersom:

- du har risiko for blodpropper i vener eller arterier, eller noen i familien din har hatt blodpropper.
- du har en annen blodsykdom kalt myelodysplastisk syndrom (MDS). Bruk av Doptelet kan forverre MDS.

Du kan ha **høyere risiko for å få blodpropper** etterhvert som du blir eldre dersom:

- du har måttet være sengeliggende over en lang periode
- du har kreft
- bruker p-piller eller hormonerstatningsbehandling
- du nylig har gjennomgått kirurgi eller blitt skadet
- du er svært overvektig
- du røyker
- du har fremskreden, kronisk leversykdom.

Dersom noe av det nevnt ovenfor gjelder deg eller du ikke er sikker, bør du snakke med lege eller apotek før du tar Doptelet.

Blodprøver for blodplatetall

Dersom du slutter å ta Doptelet, vil sannsynligvis blodplatetallet ditt bli like lavt som det var før behandling eller til og med enda lavere, med en risiko for blødninger. Dette kan skje i løpet av noen dager. Blodplatetallet vil bli overvåket, og legen din vil snakke med deg om hensiktsmessige forholdsregler.

Prøver for å sjekke benmargen din

Hos mennesker som har problemer med benmargen, kan legemidler som Doptelet gjøre problemene verre. Tegn på endringer i benmargen kan vises som unormale blodprøveresultater. Legen din kan også utføre en test for å kontrollere benmargen direkte under behandling med Doptelet.

Barn og ungdom

Doptelet skal ikke brukes av personer under 18 år. Sikkerhet og effekt av dette legemidlet i denne aldersgruppen er ikke kjent.

Andre legemidler og Doptelet

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom du tar andre legemidler mot ITP, kan det hende du må ta en lavere dose eller slutte å ta dem mens du tar Doptelet.

Graviditet og amming

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Doptelet anbefales ikke brukt under graviditet eller hos kvinner som kan bli gravide og som ikke bruker prevensjon.

Hvis du ammer, må du snakke med lege eller apotek før du tar Doptelet. Dette legemidlet kan gå over i morsmelk. Legen din vil hjelpe deg med å avgjøre om fordelene ved amming overgår mulige risikoer for babyen din mens du ammer.

Kjøring og bruk av maskiner

Doptelet forventes ikke å ha noen effekt på din evne til å kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner.

Doptelet inneholder laktose

Doptelet inneholder laktose (en sukertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Doptelet

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Dersom du har kronisk leversykdom og lavt blodplattetall, bør du gjennomgå prosedyren 5 til 8 dager etter den siste dosen av Doptelet.

Dersom du har kronisk immunologisk trombocytopeni, vil legen din fortelle deg hvor mye Doptelet du skal ta og hvor ofte du skal ta det.

Hvor mye du skal ta

Dersom du har kronisk leversykdom og det er planlagt en invasiv prosedyre

- Doptelet er tilgjengelig som 20 mg tablett. Vanlig anbefalt dose er enten 40 mg (2 tabletter) eller 60 mg (3 tabletter) hver dag i 5 dager etter hverandre.
- Dosen din vil avhenge av blodplattetallet ditt.
- Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta, og når du skal ta dem.

Dersom du har kronisk immunologisk trombocytopeni

- Den anbefalte startdosen er 20 mg (1 tablett) daglig. Dersom du tar visse andre legemidler, kan det hende du har behov for en annen startdose.
- Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta, og når du skal ta dem.
- Legen din vil overvåke blodplattetallet ditt regelmessig og vil justere dosen din etter behov.

Bruk av dette legemidlet

- Svelg tablettene hele og ta dem sammen med mat og på samme tid hver dag du tar Doptelet.

Dersom du har kronisk leversykdom og lavt blodplattetall

- Begynn å ta Doptelet 10 til 13 dager før den planlagte medisinske prosedyren din.
- Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta, og når du skal ta dem.

Dersom du har kronisk immunologisk trombocytopeni

- Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta, og når du skal ta dem.

Dersom du tar for mye av Doptelet

- Ta kontakt med lege eller apotek umiddelbart.

Dersom du har glemt å ta Doptelet

- Ta den glemte dosen så snart du husker det, og ta deretter neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Doptelet

Ta Doptelet så lenge legen din har bedt deg om det. Du må ikke slutte å bruke Doptelet uten at legen har bedt deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller apotek hvis du opplever noen av følgende bivirkninger.

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med behandling med Doptelet hos voksne pasienter med kronisk leversykdom:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- utmattelse (fatigue)

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- lavt antall røde blodceller (anemi)
- blodpropp i portvenen (blodåre som fører blod til lever og tarm), noe som kan føre til smerter eller hevelse i øvre del av magen
- smerter i skjelettet
- muskelsmerter
- feber

Følgende bivirkninger er rapportert i forbindelse med behandling med Doptelet hos voksne pasienter med primær kronisk immunologisk trombocytopeni:

Svært vanlige (forekommer hos mer enn 1 av 10 personer)

- tretthetsfølelse
- hodepine

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 personer)

- rygg smerter, muskelsmerter, leddsmerter, smerter i armer eller ben
- ubehag eller smerter i skjelett, muskler, ligamenter, sener og nerver
- kvalme, diaré, oppkast, magesmerter, tarmgass
- svimmelhet, ubehag i hodet, migrene
- nedsatt appetitt
- svakhet
- neseblødninger
- hudutslett, kløe, akne, røde prikker i huden
- prikking, stikking eller nummenhet
- forstørret milt
- kortpustethet
- forhøyet blodtrykk
- tendens til blåmerker eller blødninger (lavt blodplatetall)

Vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver

- økt mengde fettsyrer (kolesterol, triglyserider)
- økt eller redusert blodsukker (glukose)
- økte nivå av leverenzymmer (alaninaminotransferase)
- økt laktatdehydrogenase
- økt gastrin
- redusert antall røde blodceller (anemi)
- økt eller redusert blodplatetall

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 personer)

- rødhet, hevelse og smerter i en vene forårsaket av en blodpropp
- smerter, hevelse og ømhet i ett av bena (vanligvis i leggen) med varm hud i det affekteerte området (tegn på en blodpropp i en dyp vene)
- blodpropper i venene som frakter blod vekk fra hjernen
- innsnevring av blodkar (vasokonstriksjon)
- plutselig kortpustethet, særlig ved medfølgende skarpe smerter i brystet og/eller rask pustefrekvens, som kan være et tegn på blodpropp i lungene
- blokkering eller innsnevring av venen som frakter blod til leveren
- slag eller drypp
- hjerteinfarkt
- uregelmessig hjerterytme
- hemoroider
- utvidelse av vener i endetarmen

- betennelse (hevelse) og infeksjon i nese, bihuler, hals, mandler eller mellomøret (øvre luftveisinfeksjon)
- arrdannelse i benmargen
- tap av vann eller kroppsvæsker (dehydrering)
- økt appetitt, sultfølelse
- humørsvingninger
- unormalt tankemønster
- endringer i smakssans, luktesans, hørsel, syn
- øyeproblemer inkludert irritasjon, ubehag, kløe, hevelser, tåredannelse, lysfølsomhet, tåkesyn, nedsatt syn, tap av syn
- øresmerter
- økt følsomhet mot hverdagslige lyder
- opphosting av blod
- tett nese
- magesmerter, ubehag eller hevelse
- forstoppelse
- raping
- sure oppstøt
- brennende eller sviende følelse i munnen
- nummenhet i munnen, hoven tunge, problemer med tungen
- nummenhet
- hårtap
- byller
- tørr hud
- mørkelilla flekker på huden (blod som lekker ut av blodkar, blåmerker)
- overdreven svetting
- endringer i hudfargen
- kløende utslett
- hudirritasjon
- unormaliteter i ledd
- muskelkramper, muskelsvakhhet
- blod i urinen
- kraftig menstruasjon
- smerter i brystvortene
- brystmerter
- smerter
- hevelser i armer og ben

Mindre vanlige bivirkninger som kan påvises i blodprøver

- bakterier i blodet
- økt antall hvite blodceller
- redusert jernnivå i blodet
- økt nivå av leverenzymmer (aspartataminotransferase), unormale leverprøver

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Doptelet

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Doptelet

- Virkestoff er avatrombopag. Hver filmdrasjerte tablett inneholder avatrombopagmaleat tilsvarende 20 mg avatrombopag.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: laktosemonohydrat (se avsnitt 2 «Doptelet inneholder laktose»); mikrokrystallinsk cellulose [E 460(i)]; kryssspovidon type B [E 1202]; kolloidal vannfri silika [E 551]; magnesiumstearat [E 470b].
Filmdrasjering: poly(vinylalkohol) [E 1203]; talkum [E 553b]; makrogol 3350 [E 1521]; titandioksid [E 171]; gult jernoksid [E 172].

Hvordan Doptelet ser ut og innholdet i pakningen

Doptelet 20 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule og runde, med avrunding på den øvre og nedre siden. Tablettene er preget med «AVA» på den ene siden og «20» på den andre siden.

Tablettene leveres i esker som inneholder én eller to blisterpakninger i aluminium. Hver eske inneholder én blisterpakning med 10 eller 15 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert MM/ÅÅÅÅ.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.