

**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 Indikasjoner

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

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

### Dosering

Anbefalt daglig dose av avatrombopag er basert på pasientens blodplatetall (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 (x10 <sup>9</sup> /l)	Dosering én gang daglig	Doseringens varighet
< 40	60 mg (tre 20 mg tablett)	5 dager
≥ 40 til < 50	40 mg (to 20 mg tablett)	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.

### 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). Det er imidlertid ikke behov for noen dosejustering da behandlingen er av kort varighet.

#### *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).

#### *Pediatrik populasjon*

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

### Administrasjonsmåte

Doptelet er til oral bruk, og tablettene skal tas én gang daglig 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 blodplatetall > 200 x 10<sup>9</sup>/l, som mottar en trombopoietinreseptoragonist (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 genetisk protrombotiske lidelser (Faktor V Leiden, Protrombin 20210A, antitrombinmangel eller Protein C- eller S-mangel). Doptelet bør ikke administreres til pasienter med kronisk leversykdom i et forsøk på å normalisere blodplatetallet.

### 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 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

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 sterke CYP3A4/5-hemmere eller CYP2C9-hemmere øker eksponeringen for avatrombopag. 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).

#### Sterke CYP3A4- eller CYP2C9-induktorer

Samtidig bruk av sterke CYP3A4/5- eller CYP2C9-induktorer reduserer eksponeringen for avatrombopag og kan resultere i en svekket effekt på blodplatetallet. Det anbefales imidlertid ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

## 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. 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

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

### 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

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.

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

### 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

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 (studie 1 og studie 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 ( $\geq 40$  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  $\geq 65$  år, 4,6 %  $\geq 75$  år, og kun 1 (0,2 %) var  $\geq 85$  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 studie 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 studie 2 ble totalt 204 pasienter randomisert; 128 pasienter ble plassert i avatrombopag-gruppen og 76 pasienter i placebo-gruppen. I kohorten med lavt blodplattetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplattetall  $32,7 \times 10^9/l$  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 blodplattetall ved baseline, var gjennomsnittlig blodplattetall  $44,3 \times 10^9/l$  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 blodplattetransfusjon eller redningsprosedyre for blødning etter randomisering og opptil syv dager etter en planlagt prosedyre. Resultatene er vist i tabell 2.

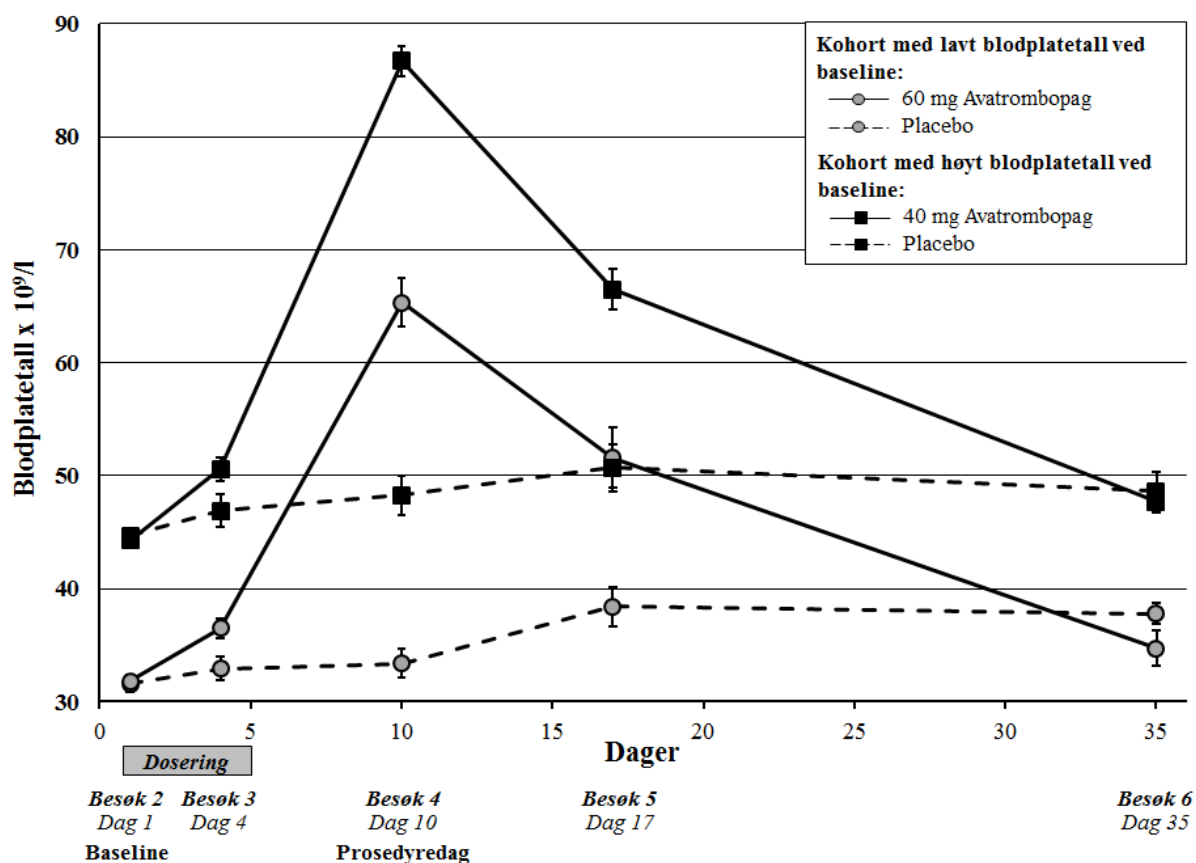
**Tabell 2: Effektresultater etter kohort med blodplattetall ved baseline og behandlingsgruppe - studie 1 og studie 2**

Kohort med lavt blodplattetall ved baseline (< 40 x 10 <sup>9</sup> /l)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
<b>Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodplattetransfusjon eller redningsprosedyre for blødning</b>				
Respondenter 95 % KI <sup>a</sup>	23 % (11; 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
P-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0006	
<b>Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplattetall ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l på dagen for prosedyren</b>				
Respondenter 95 % KI <sup>a</sup>	4 % (0; 10)	69 % (59; 79)	7 % (0; 15)	67 % (56; 78)
P-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Endring i blodplattetall fra baseline til dagen for prosedyren</b>				
Gjennomsnitt (SD) x 10 <sup>9</sup> /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Median x 10 <sup>9</sup> /l	0,5	28,3	0,5	28,0
P-verdi <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
Høyt blodplattetall ved baseline (≥ 40 til < 50 x 10 <sup>9</sup> /l)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
<b>Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodplattetransfusjon eller redningsprosedyre for blødning</b>				
Respondenter 95 % KI <sup>a</sup>	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
P-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplattetall ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/l på dagen for prosedyren</b>				
Respondenter 95 % KI <sup>a</sup>	21 % (7; 34)	88 % (80; 96)	39 % (23; 56)	93 % (87; 100)
P-verdi <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Endring i blodplattetall fra baseline til dagen for prosedyren</b>				
Gjennomsnitt (SD) x 10 <sup>9</sup> /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Median x 10 <sup>9</sup> /l	0,0	33,0	3,3	41,3
P-verdi <sup>c</sup>	< 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 x 10<sup>9</sup>/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 – studie 1 og studie 2**



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

### 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, 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 blodplatetall 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 3: 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 <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Sterk CYP3A-hemmer</b>		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
<b>Moderate CYP3A- og CYP2C9-hemmere</b>		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
<b>Moderat CYP2C9- og sterk CYP3A-induktor</b>		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
<b>P-gp-hemmer</b>		
Cyklosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
<b>P-gp og moderat CYP3A-hemmer</b>		
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 brystkreftresistensprotein (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). 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 <sup>14</sup>C 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-hydrokso-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 (0,25 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, der 11 % av studiepopulasjonen (84/787) var  $\geq 65$  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 og pasienter med trombocytopeni grunnet kronisk leversykdom, 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  $\geq 30$  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 blodplattetall 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 hypergastrinemi 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* 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.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### 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 polyetylentereftalat) som inneholder 10 eller 15 filmdrasjerte tabletter. Hver eske inneholder én blisterpakning med 10 eller 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

## **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. TILVIRKERE 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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter 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 den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten 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 legemiddelovervåkning 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 (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN 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

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(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 SPESIELLE 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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**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 GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTER**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Doptelet 20 mg tablett  
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.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- 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 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, rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Doptelet.

##### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg 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 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.

### **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**

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

### **Graviditet og amming**

Rådfør deg 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 rådføre deg 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 sukkertype). Dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse overfor noen sukkertyper, bør du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

## **3. Hvordan du bruker Doptelet**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Den planlagte prosedyren din bør finne sted 5 til 8 dager etter den siste dosen med Doptelet.

### **Hvor mye du skal ta**

- Doptelet er tilgjengelig som 20 mg tabletter. 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 blodplatetallet ditt.
- Lege eller apotek vil fortelle deg hvor mange tabletter du skal ta, og når du skal ta dem.

### **Bruk av dette legemidlet**

- Begynn å ta Doptelet 10 til 13 dager før den planlagte medisinske prosedyren din.
- Svelg tablettene hele, sammen med mat, én gang om dagen.

### **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 må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt 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:

**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

## Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette 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 henviser til den siste dagen i den 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 blisterpakning 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>.