

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doptelet 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller avatrombopagmaleat motsvarande 20 mg avatrombopag.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 120,8 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusbult, rund, bikonvex filmdragerad tablett, storlek 7,6 mm, med "AVA" präglad på den ena sidan och "20" på den andra.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Doptelet är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp.

4.2 Dosering och administreringsätt

Trombocytvärdet ska analyseras innan behandling med Doptelet sätts in, samt samma dag som ingreppet ska ske, för att säkerställa en tillräcklig ökning av antalet trombocyter och att ingen oväntat stor ökning av antalet trombocyter inträffar i de patientpopulationer som specificeras i avsnitt 4.4 och 4.5.

Dosering

Rekommenderad daglig dos avatrombopag baseras på patientens trombocytvärde (se tabell 1). Behandling ska inledas 10 till 13 dagar före det planerade ingreppet. Patienten ska genomgå det planerade ingreppet 5 till 8 dagar efter den sista dosen avatrombopag.

Tabell 1 **Rekommenderad daglig dos avatrombopag**

Trombocytvärde (x10 ⁹ /l)	Dos en gång dagligen	Behandlingslängd
< 40	60 mg (tre 20 mg-tabletter)	5 dagar
≥ 40 till < 50	40 mg (två 20 mg-tabletter)	5 dagar

Behandlingstid

På grund av begränsad information ska avatrombopag inte tas i mer än 5 dagar.

Glömd dos

Om patienten glömt att ta en dos ska den tas så snart patienten kommer ihåg det. Två doser ska inte tas samtidigt för att kompensera för en glömd dos. Nästa dos ska tas vid den vanliga tiden nästa dag.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för patienter 65 år eller äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Avatrombopag utsöndras inte via njurarna, varför ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Avatrombopag har inte studerats hos patienter med grav njurfunktionsnedsättning (se avsnitt 5.21), men med tanke på den korta behandlingstiden rekommenderas ingen dosjustering.

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) eller måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion.

På grund av den begränsade mängden information har säkerheten och effekten för avatrombopag för patienter med grav leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass C, MELD-poäng > 24) inte fastställts (se avsnitt 4.4). Dosjustering förväntas inte för dessa patienter. Behandling med avatrombopag ska endast sättas in till patienter med gravt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan överstiger de förväntade riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för avatrombopag för barn under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringsätt

Doptelet är avsett för oral användning. Tabletterna ska tas en gång dagligen tillsammans med föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot avatrombopag eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Trombotiska/tromboemboliska händelser

Patienter med kronisk leversjukdom har en känd risk för tromboemboliska händelser. Portavenstrombos har rapporterats med högre frekvens hos patienter med kronisk leversjukdom vars trombocyttal var > 200 x 10⁹/l och som behandlades med en trombopoietinreceptoragonist (se avsnitt 4.8).

Doptelet har inte studerats hos patienter med tidigare tromboemboliska händelser. Den potentiella risken för trombos ska beaktas vid administrering av Doptelet till patienter med kända riskfaktorer för tromboemboli, t.ex. genetiska protrombotiska tillstånd (faktor V Leiden, protrombin 20210A, antitrombinbrist eller protein C- eller S-brist). Doptelet ska inte ges till patienter med kronisk leversjukdom i ett försök att normalisera antalet trombocyter.

Grav leverfunktionsnedsättning

Det finns begränsad information om användning av avatrombopag till patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C, MELD-poäng > 24). Avatrombopag ska endast användas till dessa patienter om den förväntade nyttan överstiger de förväntade riskerna (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion ska i enlighet med klinisk praxis understödjas med noggrann övervakning avseende tidiga tecken på försämrad eller nydebuterad hepatisk encefalopati, ascites och tendens till trombos eller blödning genom monitorering med leverfunktionstester, tester för bedömning av koagulationsstatus och genom bildiagnostik av portakärnen efter behov.

Patienter med leversjukdom Child-Pugh klass C ska testas på dagen för ingreppet avseende oväntat stor ökning av antalet trombocyter.

Användning till patienter med kronisk leversjukdom som genomgår invasiva ingrepp

Målet med Doptelet-behandlingen är att öka antalet trombocyter. Även om nytta-riskprofilen för ingrepp som inte specifikt ingick i de kliniska studierna troligen är jämförbar, har effekt och säkerhet för avatrombopag inte fastställts vid större ingrepp såsom laparotomi, torakotomi, öppen hjärtkirurgi, kraniotomi eller organexcision.

Upprepad behandling

Det finns endast begränsad information om användning av avatrombopag till patienter som tidigare behandlats med avatrombopag.

Administrering samtidigt med interferonpreparat

Interferonpreparat har visat sig minska antalet trombocyter. Detta ska beaktas när avatrombopag administreras samtidigt med interferonpreparat.

Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

P-gp-hämmare

Samtidig användning av avatrombopag och P-gp-hämmare resulterade i förändrad exponering, som dock inte var kliniskt signifikant. Ingen dosjustering rekommenderas (se avsnitt 5.2).

CYP3A4/5- och CYP2C9-hämmare

Samtidig användning av avatrombopag och starka CYP3A4/5- eller CYP2C9-hämmare ökar exponeringen för avatrombopag. Denna ökning av avatrombopagexponeringen förväntas inte ha någon kliniskt betydelsefull effekt på trombocyttallet tack vare behandlingstiden på 5 dagar. Ingen dosjustering rekommenderas. Patienterna ska dock testas på dagen för ingreppet avseende en oväntat stor ökning av trombocyttallet (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Starka CYP3A4/5- eller CYP2C9-inducerare

Samtidig användning av starka CYP3A4/5- eller CYP2C9-inducerare minskar exponeringen för avatrombopag och kan leda till sämre effekt på trombocytvärdet. Dock rekommenderas ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användning av avatrombopag till gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Doptelet rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det finns inga data om huruvida avatrombopag utsöndras i bröstmjolk, om effekterna på ett barn som ammas eller om effekterna på mjölkproduktionen. Det är okänt om avatrombopag eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Avatrombopag återfanns i mjölken hos lakterande råttor, se avsnitt 5.3. En risk för barnet som ammas kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Doptelet efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Effekten av avatrombopag på människans fertilitet har inte fastställts. I djurstudier hade avatrombopag ingen effekt på han- eller hondjurens fertilitet eller på den tidiga embryogenesen hos råttor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Doptelet har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Avatrombopags säkerhet har undersökts i två randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade prövningar, Studie 1 och Studie 2, där 430 patienter med kronisk leversjukdom och trombocytopeni fick antingen avatrombopag (n = 274) eller placebo (n = 156) och genomgick en säkerhetsbedömning efter behandlingen.

Biverkningstabell

Biverkningar delas in efter rekommenderad term och organsystem, samt efter frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Organsystem (MedDRA-terminologi)	Vanliga	Mindre vanliga
Blodet och lymfsystemet		Anemi
Blodkärl		Portavenstrombos
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Skelettsmärter Myalgi
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet	Pyrexia

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

Beskrivning av ett urval biverkningar

Den viktigaste biverkningen under behandling med avatrombopag var portavenstrombos. I de kliniska prövningarna ADAPT-1 och ADAPT-2 inträffade 1 fall av portavenstrombos hos en patient (n = 1/430) med kronisk leversjukdom och trombocytopeni, som rapporterades 14 dagar efter avslutad behandling med Doptelet. Denna biverkning bedömdes som icke allvarlig.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av avatrombopag. I händelse av en överdos eller misstänkt överdos ska patienten sluta ta Doptelet och trombocyttallet ska noga övervakas eftersom avatrombopag ökar trombocyttallet på ett dosberoende sätt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk, ATC-kod: B02BX08

Verkningsmekanism

Avatrombopag är en oralt aktiv, småmolekylär trombopoietin- (TPO-)receptoragonist som stimulerar proliferation och differentiering av megakaryocyter från benmärgens stamceller, vilket leder till ökad produktion av trombocyter. Avatrombopag konkurrerar inte med TPO om bindning till TPO-receptorn och har en additiv effekt till TPO på trombocytproduktionen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för avatrombopag för behandling av vuxna patienter med kronisk leversjukdom och ett trombocyttal på $< 50 \times 10^9/l$, och med planerat kirurgiskt ingrepp, studerades i två identiskt utformade randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudier i fas 3 (Studie 1 och Studie 2). Baserat på trombocyttallet vid baslinjen placerades patienterna i båda studierna i antingen kohorten med lågt trombocyttal vid baslinjen ($< 40 \times 10^9/l$) eller i kohorten med högt trombocyttal vid baslinjen (≥ 40 till $< 50 \times 10^9/l$). Därefter randomiserades patienterna 2:1 till att få antingen avatrombopag eller placebo.

Patienterna i kohorten med lågt trombocyttal vid baslinjen fick 60 mg avatrombopag eller matchande placebo en gång dagligen i 5 dagar. Patienterna i kohorten med högt trombocyttal vid baslinjen fick 40 mg avatrombopag eller matchande placebo en gång dagligen i 5 dagar. Lämpliga deltagare i studien var patienter som skulle genomgå ett planerat kirurgiskt ingrepp 5 till 8 dagar efter den sista dosen (ingrepp med låg blödningsrisk t.ex. endoskopi eller koloskopi (60,8 %); med måttlig blödningsrisk t.ex. leverbiopsi och kemoembolisering för HCC (17,2 %); eller med hög blödningsrisk t.ex. dentala ingrepp och radiofrekvensablation (22,1 %)). Patientpopulationerna var likartade i grupperna med lågt respektive högt trombocyttal vid baslinjen och utgjordes av 66 % män och 35 % kvinnor, medianåldern var 58 år, 61 % var kaukasier, 34 % asiater och 3 % mörkhyade. Totalt var 24,8 % av patienterna ≥ 65 år, 4,6 % var ≥ 75 år och endast 1 (0,2 %) var ≥ 85 år. Patienternas MELD-poäng varierade mellan < 10 (37,5 %), 10 till 14 (46,3 %) och från > 14 till < 24 (16,2 %), och inkluderade patienter med CTP-klass A (56,4 %), klass B (38,1 %) och klass C (5,6 %).

I Studie 1 randomiserades totalt 231 patienter; 149 patienter till avatrombopag och 82 patienter till placebo. I kohorten med lågt trombocyttal vid baslinjen var det genomsnittliga baslinjevärdet för gruppen som fick avatrombopag $31,1 \times 10^9/l$ och för gruppen som fick placebo $30,7 \times 10^9/l$. I kohorten med högt trombocyttal vid baslinjen var det genomsnittliga baslinjevärdet för gruppen som fick avatrombopag $44,3 \times 10^9/l$ och för gruppen som fick placebo $44,9 \times 10^9/l$.

I Studie 2 randomiserades totalt 204 patienter; 128 patienter till avatrombopag och 76 patienter till placebo. I kohorten med lågt trombocyttal vid baslinjen var det genomsnittliga baslinjevärdet för

gruppen som fick avatrombopag $32,7 \times 10^9/l$ och för gruppen som fick placebo $32,5 \times 10^9/l$. I kohorten med högt trombocytantal vid baslinjen var det genomsnittliga baslinjevärdet för gruppen som fick avatrombopag $44,3 \times 10^9/l$ och för gruppen som fick placebo $44,5 \times 10^9/l$.

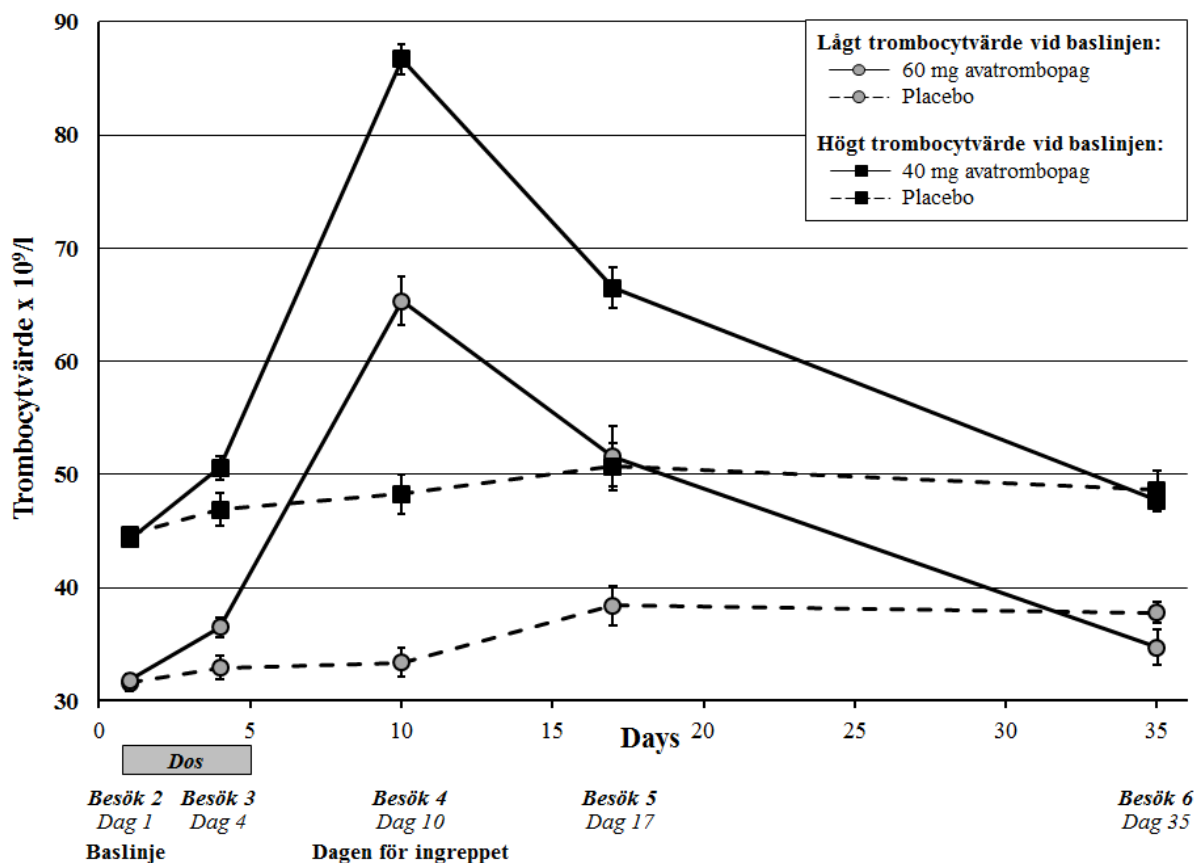
Responders definierades som patienter som inte behövde trombocyttransfusion eller annan åtgärd mot blödning efter randomiseringen och upp till 7 dagar efter ett planerat ingrepp. Resultaten visas i tabell 2:

Tabell 2: Effektergebnat indelat efter trombocytvärde vid baslinjen och behandlingsgrupp – Studie 1 och Studie 2

Lågt trombocytvärde vid baslinjen ($< 40 \times 10^9/l$)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion eller annan åtgärd mot blödning				
Responders 95 % CI ^a	(23 %) (11, 35)	(66 %) (56, 75)	(35 %) (21, 49)	(69 %) (58, 79)
P-värde ^b	< 0,0001		0,0006	
Andelen deltagare som uppnått ett trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/l$ på dagen för ingreppet				
Responders 95 % CI ^a	(4 %) (0, 10)	(69 %) (59, 79)	(7 %) (0, 15)	(67 %) (56, 78)
P-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Förändring av trombocytvärdet från baslinjen till dagen för ingreppet				
Medelvärde (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-värde ^c	< 0,0001		< 0,0001	
Högt trombocytvärde vid baslinjen ($\geq 40 < 50 \times 10^9/l$)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion eller annan åtgärd mot blödning				
Responders 95 % CI ^a	(38 %) (22, 55)	(88 %) (80, 96)	(33 %) (17, 49)	(88 %) (80, 96)
P-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Andelen deltagare som uppnått ett trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/l$ på dagen för ingreppet				
Responders 95 % CI ^a	(21 %) (7, 34)	(88 %) (80, 96)	(39 %) (23, 56)	(93 %) (87, 100)
P-värde ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Förändring av trombocytvärdet från baslinjen till dagen för ingreppet				
Medelvärde (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-värde ^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Tvåsidigt 95 % konfidensintervall baserat på normalapproximering. b Cochran-Mantel-Haenszel-test. c Wilcoxons rangsummetest.</p>				

Ökning av trombocytvärdet uppmättes i båda grupperna som behandlades med avatrombopag, med början dag 4 efter dosen och med ett max-värde dag 10-13, därefter sjönk värdet och låg dag 35 åter nära baslinjevärdet (figur 1). Genomsnittligt trombocytvärde var fortfarande minst $50 \times 10^9/l$ dag 17 (besök 5).

Figur 1: Genomsnittligt trombocytvärde (+/- standardfel) per dag från behandlingsstarten, indelat efter trombocytvärde vid baslinjen samt behandlingsgrupp – sammanslagning av Studie 1 och Studie 2.



Effekten av avatrombopag var likartad i de olika undergrupperna i den sammanslagna fas 3-studiepopulationen (Studie 1 och Studie 2). Andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion eller någon åtgärd mot blödning var generellt likartad i de olika undergrupperna.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Doptelet för alla grupper av den pediatrika populationen för trombocytopeni sekundärt till leversjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Profilerna för plasmakoncentration mot tid efter peroral administrering av avatrombopag hade en kort fördröjning (0,5-0,75 timmar) med ett toppvärde för exponeringen 6-8 timmar efter dosen. I en farmakokinetisk studie där flera doser gavs till friska frivilliga personer uppnåddes steady state efter 5 dagars behandling. Öppna, randomiserade replikatstudier med överkorsning utfördes på friska försökspersoner för att analysera effekterna av föda med hög respektive låg fetthalt på avatrombopags biotillgänglighet och farmakokinetiska variabilitet. Ingendera typen av föda hade någon kliniskt

betydelsefull effekt på hastigheten (tid till C_{max}) eller omfattningen (AUC) av avatrombopagexponeringen. Dock sågs en signifikant minskning (med cirka 50 %) av variabiliteten för AUC och C_{max} mellan deltagarna och även för varje enskild deltagare när avatrombopag administrerades tillsammans med föda (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Interaktion med livsmedel

Administrering av avatrombopag samtidigt med en måltid med hög eller låg fetthalt ledde inte till några kliniskt betydelsefulla förändringar av absorptionshastighet eller -omfattning för avatrombopag. Dock ledde administrering av avatrombopag med föda med såväl hög som låg fetthalt till ca 50 % lägre farmakokinetisk variabilitet för avatrombopag mellan olika deltagare och även hos varje enskild deltagare. Avatrombopag bör därför tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

In vitro-studier tyder på att avatrombopag i hög grad är bundet till humana plasmaproteiner (> 96 %). Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys är skenbar distributionsvolym för avatrombopag hos patienter med trombocytopeni och kronisk leversjukdom cirka 180 l, vilket tyder på att avatrombopag har en omfattande distribution.

Metabolism

Oxidativ metabolism av avatrombopag medieras främst av CYP2C9 och CYP3A4. Avatrombopag är substrat för p-glykoprotein- (P-gp-)medierad transport, även om inga kliniskt viktiga skillnader i ökningen av trombocytvärdet förväntas när avatrombopag ges samtidigt med en stark P-gp-hämmare. Baserat på *in vitro*-studier förväntas inte några andra transportproteiner (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 eller OAT3) spela någon viktigare roll i metabolismen av avatrombopag.

Tabell 3: Läkemedelsinteraktioner: Förändrad farmakokinetik för avatrombopag i närvaro av ett samtidigt administrerat läkemedel

Samtidigt administrerat läkemedel*	Geometrisk medelkvot [90 % CI] för avatrombopags PK med/utan samtidigt administrerat läkemedel (ingen effekt = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Stark CYP3A-hämmare		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Måttlig CYP3A- och CYP2C9-hämmare		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Måttlig CYP2C9- och stark CYP3A-inducerare		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
P-gp-hämmare		
Ciklosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
P-gp- och måttlig CYP3A-hämmare		
Verapamil	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

*vid steady state, utom för ciklosporin som gavs som engångsdos

Effekt av avatrombopag

Avatrombopag hämmar inte CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 eller CYP3A, inducerar inte CYP1A, CYP2B6, CYP2C, eller CYP3A, och är en svag inducerare av CYP2C8 och CYP2C9 *in vitro*.

Avatrombopag hämmar organisk anjontransportör (OAT) 1 och 3 samt bröstcancerresistensprotein (BCRP), men inte organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1 eller 1B3, eller organisk katjontransportör (OCT) 2 *in vitro*.

Effekt av transportproteiner

Avatrombopag är substrat för P-glykoprotein- (P-gp-)medierad transport (se tabell 3). Avatrombopag är inte substrat för OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 eller OAT3.

Eliminering

Den viktigaste elimineringsvägen för avatrombopag är via feces. Efter administrering av en engångsdos 20 mg ¹⁴C-avatrombopag till friska manliga försökspersoner återfanns 88 % av dosen i feces och 6 % i urinen. Av dessa 88 % läkemedelsrelaterat material i feces kunde 77 % identifieras som modersubstans (34 %) respektive 4-hydroximetabolit (44 %). Inga metaboliter av avatrombopag detekterades i plasma.

Genomsnittlig elimineringstid i plasma (%CV) för avatrombopag är cirka 19 timmar (19 %). Genomsnittlig (%CV) avatrombopagclearance beräknas till 6,9 l/timme (29 %).

Linjäritet

Avatrombopag uppvisade en dosproportionell farmakokinetik efter engångsdoser från 10 mg (0,25 gånger lägsta godkända dos) till 80 mg (1,3 gånger högsta rekommenderade dos).

Särskilda populationer

Äldre

Populationsfarmakokinetiska analyser av avatrombopagkoncentrationen i plasma i kliniska studier med friska försökspersoner och patienter med trombocytopeni på grund av kronisk leversjukdom, vilka utgjorde 11 % (84/787) av studiepopulationen ≥ 65 år, tyder på att avatrombopagexponeringen inte påverkas av åldern (se avsnitt 4.2).

Etnisk tillhörighet

Populationsfarmakokinetiska analyser av avatrombopagkoncentrationen i plasma i de kliniska studierna med friska försökspersoner och patienter med trombocytopeni på grund av kronisk leversjukdom visade att avatrombopagexponeringen var likartad i de olika etniska grupper som studerades.

Nedsatt njurfunktion

Studier på människa visade att eliminering via njurarna inte är en viktig elimineringsväg för varken oförändrat avatrombopag eller dess metabolit. Baserat på den kända metabola profilen för avatrombopag och det faktum att endast 6 % av dosen utsöndras i urinen, bedöms sannolikheten för att nedsatt njurfunktion skulle försämra avatrombopags farmakokinetik som mycket låg (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Den populationsfarmakokinetiska analysen av avatrombopag hos friska försökspersoner och försökspersoner med trombocytopeni på grund av kronisk leversjukdom visade likartad exponering hos friska försökspersoner och försökspersoner med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCL} \geq 30$ ml/min, Cockcroft-Gault).

Avatrombopags farmakokinetik och farmakodynamik har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion ($\text{CrCL} \geq 30$ ml/min, Cockcroft-Gault), vilket även innefattar patienter som behöver hemodialys.

Nedsatt leverfunktion

En populationsfarmakokinetisk analys har utförts där man undersökte avatrombopagkoncentrationen i plasma hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion baserat på MELD-poäng (Model for End-Stage Liver Disease) och Child-Turcotte-Pugh-poäng. Ingen kliniskt betydelsefull skillnad i avatrombopagexponeringen observerades mellan patienter med Child-Turcotte-Pugh-poäng (intervall = 5 till 12) eller MELD-poäng (intervall = 4 till 23) och friska försökspersoner.

Avatrombopag i plasma var jämförbar hos patienter med kronisk leversjukdom sekundär till virushepatit ($n = 242$), icke-alkoholbetingad steatohepatit ($n = 45$) och alkoholbetingad leversjukdom ($n = 49$) i de pivotala fas 3-studierna, och även jämförbar med värdena hos friska försökspersoner ($n = 391$). Eftersom den tillgängliga informationen är begränsad ska avatrombopag endast användas till patienter med Child-Pugh klass C när den förväntade nyttan överstiger riskerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Avatrombopag stimulerar inte trombocytproduktionen hos mus, råtta, apa eller hund på grund av den unika specificiteten hos TPO-receptorn. Därför visar data från dessa djurstudier inte helt de potentiella biverkningarna hos människa vid ökade trombocytvärden på grund av avatrombopag.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans. Den viktigaste biverkningen av avatrombopag i pivotala studier med upprepad dosering drabbade magsäcken vid höga doser med tillräckliga säkerhetsmarginaler jämfört med exponeringen vid maximal rekommenderad dos till människa. Dessa effekter var reversibla även i studier av långtidstoxicitet.

Karcinogenes

I tvååriga karcinogenicitetsstudier på mus och råtta sågs gastriska tumörer (karcinoider) av neuroendokrina celler (enterokromaffin-liknande celler, ECL-celler) i magsäcken vid höga doser. De gastriska karcinoiderna ansågs sannolikt vara orsakade av den långvariga hypergastrinemi som observerats i toxicitetsstudier. Hypergastrinemirelaterade gastriska karcinoider hos gnagare anses generellt innebära låg risk eller relevans för människa.

Avatrombopag var inte mutagen i en *in vitro*-analys av bakteriell omvänd mutation (AMES), eller klastogen i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i humana lymfocyter eller i en *in vivo*-analys av mikronuklei i benmärgen hos råtta.

Toxikologi och/eller farmakologi hos djur

I toxicitetsstudier med upprepad dosering i 4 veckor eller mer sågs behandlingsrelaterade gastriska lesioner hos mus, råtta och cynomolgusapor. Hos dessa arter hade avatrombopag samband med histopatologiska förändringar i magsäckens körtelslemhinna i fundus, med degeneration av körtelepitelet och färre mogna parietalceller. Det fanns inget samband med någon inflammatorisk respons eller några tecken på erosion eller sårbildning. De gastriska lesionernas svårighetsgrad var beroende av avatrombopagdosen och behandlingens längd och visade en klar tendens att gå tillbaka under återhämningsperioden. Exponeringen (AUC) vid doser där inga gastriska lesioner förekom hos de olika arterna var 3 till 33 gånger högre än exponeringen hos människa vid den högsta rekommenderade dosen.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Avatrombopag påverkade inte fertiliteten eller den tidiga embryonala utvecklingen hos hanråttor vid exponeringar som var 22 gånger högre, och hos honråttor 114 gånger högre, än AUC hos patienter som fick den rekommenderade dosen 60 mg en gång dagligen.

Utsöndring i mjölk

Avatrombopag återfanns i mjölken hos lakterande råttor efter peroral administrering av radioaktivt märkt avatrombopag. De farmakokinetiska parametrarna för avatrombopag i mjölk var likartade de i plasma, med en exponeringskvot för avatrombopagrelaterad radioaktivitet (mjölk mot plasma) på 0,94.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Krospovidon typ B (E1202)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmdragering

Polyvinylalkohol (E1203)

Talk (E553b)

Makrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (polyamid- och polyvinylkloridlaminerad aluminiumfilm med genomtrycksfolie av aluminium och polyetylaterftalat) innehållande antingen 10 eller 15 filmdragerade tabletter. Varje kartong innehåller en blisterkarta med 10 eller 15 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

SE-112 76 Stockholm

Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/19/1373/001

EU/1/19/1373/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 20 juni 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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 läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doptelet 20 mg filmdragerade tabletter
avatrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller avatrombopagmaleat motsvarande 20 mg avatrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos, se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
15 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Doptelet 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

TVådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Doptelet 20 mg-tabletter
avatrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Doptelet 20 mg filmdragerade tabletter avatrombopag

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra, Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Doptelet är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Doptelet
3. Hur du tar Doptelet
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Doptelet ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Doptelet är och vad det används för

Doptelet innehåller en aktiv substans som kallas avatrombopag. Det tillhör en läkemedelsgrupp som kallas trombopoietinreceptor-agonister.

Doptelet används till vuxna med kronisk leversjukdom för att behandla lågt antal blodplättar (trombocytopeni) före ett medicinskt ingrepp som medför blödningsrisk.

Doptelet verkar genom att bidra till att antalet blodplättar i blodet ökar. Blodplättarna är blodkroppar som hjälper blodet att koagulera och därmed minskar eller förhindrar blödning.

2. Vad du behöver veta innan du tar Doptelet

Ta inte Doptelet om:

- du är allergisk mot avatrombopag eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6). Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Doptelet om du är osäker.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Doptelet om:

- du har risk att få blodproppar i vener eller artärer, eller om någon familjemedlem har haft blodproppar.

Risken att få blodproppar kan vara högre när du blir äldre om:

- du blir sängliggande under längre tid
- du har cancer
- du tar p-piller eller får hormonersättningsbehandling
- du nyligen har opererats eller skadats

- du är kraftigt överviktig
- du röker
- du har framskriden kronisk leversjukdom.

Om något av det ovanstående gäller dig, eller om du är osäker, ska du tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Doptelet.

Barn och ungdomar

Ge inte Doptelet till någon som är under 18 år. Läkemedlets säkerhet och effekt i denna åldersgrupp är inte känd.

Andra läkemedel och Doptelet

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel Doptelet rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Om du ammar, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar Doptelet. Detta läkemedel kan passera över i bröstmjölken. Läkaren hjälper dig att avgöra om nyttan med amningen överväger de eventuella riskerna för ditt barn när du ammar.

Körförmåga och användning av maskiner

Doptelet förväntas inte påverka förmågan att framföra fordon, cykla eller använda verktyg eller maskiner.

Doptelet innehåller laktos

Doptelet innehåller laktos (en sockerart). Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

3. Hur du tar Doptelet

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Det medicinska ingreppet ska vara planerat till 5 till 8 dagar efter den sista dosen Doptelet.

Hur stor dos ska jag ta

- Doptelet finns som 20 mg-tabletter. Vanlig dos är antingen 40 mg (2 tabletter) eller 60 mg (3 tabletter) om dagen, 5 dagar i rad.
- Dosen beror på ditt trombocytvärde (antal blodplättar).
- Läkaren eller apotekspersonalen talar om hur många tabletter du ska ta och när du ska ta dem.

Ta läkemedlet så här

- Börja ta Doptelet 10 till 13 dagar före det planerade medicinska ingreppet.
- Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med mat, en gång dagligen.

Om du har tagit för stor mängd av Doptelet

- Tala med läkare eller apotekspersonal omedelbart.

Om du har glömt att ta Doptelet

- Ta den glömda dosen så snart du kommer ihåg det och ta sedan nästa dos vid den vanliga tiden.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Doptelet

Ta Doptelet så länge läkaren säger att du ska göra det. Sluta inte ta Doptelet såvida inte din läkare säger att du ska göra det.

Om du har några frågor om hur detta läkemedel ska användas, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du får någon av följande biverkningar:

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- trötthet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- lågt antal röda blodkroppar (anemi)
- blodpropp i portavenen (det blodkärl som leder blod från tarmarna till levern), vilket kan leda till smärta eller svullnad i övre delen av buken
- skelettsmärter
- muskelvärk
- feber.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Doptelet ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på varje blisterkarta efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är avatrombopag. Varje filmdragerad tablett innehåller avatrombopagmaleat motsvarande 20 mg avatrombopag.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: laktosmonohydrat (se avsnitt 2 ”Doptelet innehåller laktos”), mikrokristallin cellulosa [E460(i)], krospovidon typ B [E1202], kolloidal vattenfri kiseldioxid [E551], magnesiumstearat [E470b].
Filmdragering: polyvinylalkohol [E1203], talk [E553b], makrogol 3350 [E1521], titandioxid [E171], gul järnoxid [E172].

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Doptelet 20 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda, med kupad över- och undersida, märkta med "AVA" på den ena sidan och "20" på den andra.

Tabletterna är förpackade i kartonger innehållande en blisterkarta av aluminium. Varje blisterkarta innehåller 10 eller 15 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Denna bipacksedel ändrades senast MM/ÅÅÅÅ.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.