

**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).

Ljusedgul, 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.

Doptelet är avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Behandling ska sättas in av och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av hematologiska sjukdomar. Doptelet ska tas vid samma tidpunkt på dagen (t.ex. på morgonen eller på kvällen) tillsammans med föda, även när dosen tas med längre mellanrum än en gång dagligen.

#### Kronisk leversjukdom

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.

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**

<b>Trombocytvärde (x10<sup>9</sup>/l)</b>	<b>Dos en gång dagligen</b>	<b>Behandlingslängd</b>
< 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.

#### *Kronisk immunologisk trombocytopeni*

Använd den lägsta dos av Doptelet som behövs för att uppnå och bibehålla ett trombocytvärde på  $\geq 50 \times 10^9/l$ , vilket krävs för att minska risken för blödning. Använd inte avatrombopag för att normalisera trombocytvärdet. I kliniska studier steg trombocytvärdet i allmänhet inom 1 vecka efter insättning av avatrombopag och sjönk inom 1 till 2 veckor efter utsättning.

#### *Initial dosregim*

Rekommenderad startdos av Doptelet är 20 mg (1 tablett) en gång dagligen med föda.

#### *Monitorering och dosjustering*

Efter behandlingsstart ska trombocytvärdet bedömas minst en gång i veckan tills ett stabilt trombocytvärde på  $\geq 50 \times 10^9/l$  och  $\leq 150 \times 10^9/l$  har uppnåtts. Kontroller av trombocytvärdet ska genomföras två gånger i veckan under behandlingens första veckor hos patienter som endast får avatrombopag en eller två gånger i veckan. Kontroller två gånger i veckan ska även genomföras efter dosjusteringar under behandlingen.

På grund av den potentiella risken för ett trombocytvärde över  $400 \times 10^9/l$  inom de första behandlingsveckorna ska patienter övervakas noggrant för tecken eller symtom på trombocytos. Efter att ett stabilt trombocytvärde har uppnåtts, ska trombocytvärdet kontrolleras minst en gång i månaden. Efter utsättning av behandling ska trombocytvärdet kontrolleras en gång i veckan i minst 4 veckor.

Dosjusteringar (se tabell 2 och tabell 3) är baserade på trombocytsvaret. En daglig dos på 40 mg (2 tabletter) ska inte överskridas.

**Tabell 2: Dosjustering av avatrombopag för patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni**

Trombocytvärde (x 10 <sup>9</sup> /l)	Dosjustering eller åtgärd
< 50 efter minst 2 veckors behandling med avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Öka <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3.</li> <li>• Vänta 2 veckor och bedöm sedan effekterna av denna regim och eventuella påföljande dosjusteringar.</li> </ul>
> 150 och ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sänk <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3.</li> <li>• Vänta 2 veckor och bedöm sedan effekterna av denna regim och eventuella påföljande dosjusteringar.</li> </ul>
> 250	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt behandlingen med avatrombopag.</li> <li>• Öka kontrollerna av trombocytvärdet till två gånger i veckan.</li> <li>• När trombocytvärdet understiger 100 x 10<sup>9</sup>/l, sänk <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3 och återuppta behandlingen.</li> </ul>
< 50 efter 4 veckors behandling med avatrombopag 40 mg en gång dagligen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt ut avatrombopag.</li> </ul>
> 250 efter 2 veckors behandling med avatrombopag 20 mg en gång i veckan	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sätt ut avatrombopag.</li> </ul>

**Tabell 3: Dosnivåer för titrering av avatrombopag hos patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni**

Dos <sup>‡</sup>	Dosnivå
40 mg en gång dagligen	6
40 mg tre gånger i veckan <i>OCH</i> 20 mg på den fjärde av de återstående dagarna i varje vecka	5
<b>20 mg en gång dagligen*</b>	<b>4</b>
20 mg tre gånger i veckan	3
20 mg två gånger i veckan <i>ELLER</i> 40 mg en gång i veckan	2
20 mg en gång i veckan	1

\* Initial dosregim för alla patienter *utom* de som tar *måttliga eller starka inducerare* eller *måttliga eller starkare hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5*, eller av enbart CYP2C9.

<sup>‡</sup> Patienter som tar avatrombopag med längre mellanrum än en gång dagligen ska ta läkemedlet på samma sätt från vecka till vecka.

Dosnivå 3: Tre dagar i veckan som inte följer på varandra, t.ex. måndag, onsdag och fredag.

Dosnivå 2: Två dagar i veckan som inte följer på varandra, t.ex. måndag och fredag.

Dosnivå 1: Samma dag varje vecka, t.ex. måndag.

Om patienten missar en dos, ska den missade dosen avatrombopag tas så snart patienten kommer ihåg det. Patienter ska inte ta två doser samtidigt för att kompensera för en glömd dos. Nästa dos ska tas enligt den gällande regimen.

Avatrombopag kan administreras som tillägg till andra ITP-läkemedel. Trombocytvärdet ska kontrolleras när avatrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av primär ITP för att undvika trombocytvärden utanför det rekommenderade intervallet och för att fastställa om dosen av något av läkemedlen behöver sänkas.

#### Utsättning

Sätt ut avatrombopag om trombocytvärdet inte har stigit till  $\geq 50 \times 10^9/l$  efter 4 veckors behandling med den högsta dosen på 40 mg en gång dagligen. Sätt ut Doptelet om trombocytvärdet överstiger  $250 \times 10^9/l$  efter 2 veckors behandling med 20 mg en gång i veckan.

*Rekommenderad dosering med samtidig måttliga eller starka inducerare eller hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5, eller av enbart CYP2C9 hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni*

Rekommenderad startdos av avatrombopag hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni som får samtidigt läkemedel sammanfattas i tabell 4.

**Tabell 4: Rekommenderad startdos av avatrombopag för patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni baserad på samtidigt läkemedel**

Samtidiga läkemedel	Rekommenderad startdos
Måttliga eller starka hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5, eller av enbart CYP2C9 (t.ex. flukonazol)	20 mg (1 tablett) tre gånger i veckan
Måttliga eller starka inducerare av både CYP2C9 och CYP3A4/5, eller av enbart CYP2C9 (t.ex. rifampicin, enzalutamid)	40 mg (2 tabletter) en gång dagligen

#### 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 5.2).

##### *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).

##### *Samtidiga medicinska tillstånd*

Eftersom tillgänglig information är begränsad eller obefintlig har säkerhet och effekt för avatrombopag hos vuxna patienter med kronisk ITP och humant immunbristvirus [hiv], hepatit C-virus [HCV] eller patienter med känd systemisk lupus erythematosus, akut hepatit, aktiv kronisk hepatit, cirros, lymfoproliferativ sjukdom, myeloproliferativa rubbningar, leukemi, myelodysplasi (MDS), samtidig malign sjukdom eller signifikant kardiovaskulär sjukdom (t.ex. kongestiv hjärtsvikt av grad III/IV, förmaksflimmer, genomgången kranskärlsbypass eller kranskärlsstentning) inte fastställts.

##### *Pediatrisk population*

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

##### *CYP2C9- "loss-of-function"-polymorfismer*

Avatrombopagexponering kan öka hos patienter med CYP2C9\*2- och CYP2C9\*3-"loss-of-function"-polymorfismer. Friska deltagare (n = 2) som var homozygota för dessa mutationer (lågsamma metaboliserare) hade cirka 2 gånger högre exponering jämfört med deltagare med CYP2C9 av vildtyp.

## Administreringsätt

Doptelet är avsett för oral användning. Tabletterna ska tas 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  $> 200 \times 10^9/l$  och som behandlades med en trombopoietinreceptoragonist (se avsnitt 4.8). Hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni förekom tromboemboliska händelser (arteriella eller venösa) hos 7 % (9/128) av patienterna som fick avatrombopag (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, inklusive men inte begränsat till genetiska protrombotiska tillstånd (faktor V Leiden, protrombin 20210A, antitrombinbrist eller protein C- eller S-brist), hög ålder, patienter som är immobiliserade under långa perioder, maligniteter, antikonceptiva medel och hormonersättningsterapi, kirurgi/trauma, fetma och rökning. Doptelet ska inte ges till patienter med kronisk leversjukdom eller kronisk immunologisk trombocytopeni i ett försök att normalisera antalet trombocyter.

#### QTc-förlängning med samtidiga läkemedel

Vid samma exponeringar som uppnås med 40 mg- och 60 mg-dosen förlängde Doptelet inte QT-intervallet i någon kliniskt betydelsefull grad. Genomsnittliga QTc-förlängningseffekter  $> 20$  ms förväntas inte vid den högsta rekommenderade terapeutiska doseringsregimen baserat på analys av data från de sammanslagna kliniska prövningarna på patienter med kronisk leversjukdom. Försiktighet måste dock iakttas när Doptelet administreras samtidigt med måttliga eller starka hämmare av både CYP3A4/5 och CYP2C9, eller måttliga eller starka CYP2C9-hämmare, eftersom dessa läkemedel kan öka exponeringen av avatrombopag. Försiktighet ska också iakttas hos patienter med "loss-of-function"-polymorfism för CYP2C9 eftersom dessa kan öka avatrombopagexponering.

#### Återkomst av trombocytopeni och blödning efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni.

Trombocytopeni återkommer troligen hos ITP-patienter vid utsättning av avatrombopagbehandling. Efter utsättning av avatrombopag återgår trombocytvärdet till utgångsnivån inom 2 veckor hos flertalet patienter, varvid risken för blödning ökar och ibland med blödning som följd. Blödningsrisken är förhöjd om avatrombopagbehandling sätts ut i närvaro av antikoagulantia eller trombocyttaggregationshämmande substanser. Patienten ska övervakas noga avseende sänkt trombocytvärde och ges medicinsk vård för att undvika blödning vid utsättning av behandling med avatrombopag. Om behandling med avatrombopag sätts ut, rekommenderas att ITP-behandling återinsätts enligt gällande behandlingsriktlinjer. Ytterligare medicinska åtgärder kan inkludera utsättning av antikoagulantia och/eller trombocyttaggregationshämmande läkemedel, reversering av antikoagulation eller trombocytstöd.

#### Ökat benmärgsretikulin

Ökat benmärgsretikulin anses vara ett resultat av trombopoietin-(TPO)-receptorstimulering, som leder till ökat antal megakaryocyter i benmärgen, vilket i sin tur kan frisätta cytokiner. Morfologiska förändringar i perifera blodkroppar kan tyda på ökat retikulin, som kan påvisas genom

benmärgsbiopsi. Av denna anledning rekommenderas undersökningar avseende cellulära morfologiska abnormiteter med användning av perifert blodutstryk och fullständig blodstatus (CBC) före och under behandling med avatrombopag.

Om minskad effekt och abnormt perifert blodutstryk observeras, ska administreringen av avatrombopag avbrytas, kroppsundersökning utföras och en benmärgsbiopsi med lämplig färgning avseende retikulin ska övervägas. Om möjligt ska en jämförelse med tidigare benmärgsbiopsi göras. Om effekten kvarstår och abnormt perifert blodutstryk observeras, ska läkaren använda kliniskt omdöme för att besluta om åtgärd, däribland benmärgsbiopsi, och ompröva riskerna och nyttan med avatrombopag och alternativ ITP-behandling.

#### Progression av befintligt myelodysplastiskt syndrom (MDS)

Effekt och säkerhet för Doptelet har inte fastställts för behandling av trombocytopeni orsakad av MDS. Doptelet ska inte användas utanför kliniska studier för behandling av trombocytopeni orsakad av MDS.

Det finns en teoretisk risk att trombopoietinreceptor (TPO-R)-agonister kan stimulera progression av befintliga hematologiska maligniteter, t.ex. MDS. TPO-R-agonister är tillväxtfaktorer som leder till trombopoetisk stamcellsexpansion, differentiering och trombocytproduktion. TPO-R uttrycks huvudsakligen på ytan av myeloida celler. Det finns en risk att TPO-R-agonister kan stimulera progression av befintliga hematologiska maligniteter, t.ex. MDS.

Hos vuxna och äldre patienter ska diagnosen ITP bekräftas genom uteslutning av andra kliniska diagnoser med förekomst av trombocytopeni, och i synnerhet måste diagnosen MDS uteslutas. Benmärgsaspiration och benmärgsbiopsi ska övervägas under sjukdomens förlopp och behandling, särskilt hos patienter över 60 år, patienter med systemiska symtom eller abnorma fynd, såsom ökat antal perifera blastceller.

#### 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 bilddiagnostik av portakärnen efter behov.

Patienter med leversjukdom Child-Pugh klass C som tar avatrombopag före ett invasivt ingrepp 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 för patienter med kronisk leversjukdom som genomgår invasiva ingrepp

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 måttliga eller starka hämmare av både CYP3A4/5 och CYP2C9 (t.ex. flukonazol) ökar exponeringen för avatrombopag. Samtidig användning av avatrombopag med måttliga eller starka CYP2C9-hämmare förväntas öka exponeringen för avatrombopag.

### Kronisk leversjukdom

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).

### Kronisk immunologisk trombocytopeni

Vid samtidig användning av en måttlig eller stark hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5 ska dosen av avatrombopag sänkas (se tabell 4 och avsnitt 4.2). En sänkning av startdosen ska också övervägas för patienter som får måttlig eller stark CYP2C9-hämning.

Hos patienter som påbörjar behandling med måttliga eller starka hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5, eller måttliga eller starka hämmare CYP2C9-hämmare, medan de tar avatrombopag ska trombocytvärdet kontrolleras och dosen av avatrombopag justeras efter behov (se tabell 2, tabell 3 och avsnitt 4.2).

### CYP3A4/5- och CYP2C9-inducerare

Samtidig användning av måttliga eller starka inducerare av både CYP3A4/5 och CYP2C9 (t.ex. rifampicin, enzalutamid) minskar exponeringen för avatrombopag och kan leda till sämre effekt på trombocytvärdet. Samtidig användning av avatrombopag med måttliga eller starka CYP2C9-inducerare förväntas minska exponeringen för avatrombopag.

### Kronisk leversjukdom

Minskningen av avatrombopagexponering förväntas inte ha någon kliniskt viktig effekt på trombocytvärdet på grund av den 5 dagar långa behandlingstiden. Ingen dosjustering rekommenderas (se avsnitt 5.2).



### Kronisk immunologisk trombocytopeni

Rekommenderad startdos av Doptelet ska höjas vid samtidig användning med en måttlig eller stark inducerare av både CYP2C9 och CYP3A4/5 (se tabell 4 och avsnitt 4.2). En höjning av startdosen ska också övervägas för patienter som får måttliga till starka CYP2C9-inducerare.

Hos patienter som påbörjar behandling med måttliga eller starka inducerare av både CYP2C9 och CYP3A4/5, eller måttliga eller starka CYP2C9-inducerare, medan de tar avatrombopag ska trombocytvärdet kontrolleras och dosen av avatrombopag justeras efter behov (se tabell 2, tabell 3 och avsnitt 4.2).

### Läkemedel för behandling av ITP

Läkemedel som i kliniska prövningar har använts i behandlingen av ITP i kombination med avatrombopag inkluderar kortikosteroider, danazol, dapson och intravenöst immunglobulin (IVIg). Trombocytvärdet ska övervakas när avatrombopag kombineras med andra läkemedel för behandling av ITP för att undvika trombocytvärden utanför det rekommenderade intervallet.

## **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 och en risk kan inte uteslutas. 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

### Kronisk leversjukdom

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

## Kronisk immunologisk trombocytopeni

Avatrombopags säkerhet har undersökts i tre kontrollerade prövningar och en prövning utan kontroll som inkluderade 161 patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni. Sammanslagna säkerhetsdata från dessa fyra prövningar inkluderar 128 patienter som exponerades för avatrombopag under en mediantid på 29 veckor.

### 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 ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

### **Studiepopulation med kronisk leversjukdom**

<b>Organsystem (MedDRA-terminologi*)</b>	<b>Vanliga</b>	<b>Mindre vanliga</b>
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.

### **Studiepopulation med kronisk immunologisk trombocytopeni**

<b>Organsystem MedDRA-terminologi*</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkning</b>
Infektioner och infestationer	Mindre vanliga	Furunkel, septisk tromboflebit, övre luftvägsinfektion
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mindre vanliga	Myelofibros
Blodet och lymfsystemet	Vanliga	Trombocytopeni, anemi, splenomegali
	Mindre vanliga	Leukocytos
Metabolism och nutrition	Vanliga	Hyperlipidemi, minskad aptit
	Mindre vanliga	Dehydrering, hypertriglyceridemi, ökad aptit, järnbrist
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Humörsvängningar
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel, huvudbesvär, migrän, parestesi
	Mindre vanliga	Cerebrovaskulär incident, kognitiva störningar, dysgeusi, hypoestesi, sensorisk störning, transitorisk ischemisk attack
Ögon	Mindre vanliga	Onormal känsla i öga, ögonirritation, ögonklåda, ögonsvullnad, ökad tårbildning, okulärt obehag, fotofobi, ocklusion av näthinneartären, dimsyn, synnedläggning
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Öronsmärta, hyperakusi
Hjärtat	Mindre vanliga	Hjärtinfarkt
Blodkärl	Vanliga	Hypertoni
	Mindre vanliga	Djup ventrombos, jugularventrombos, kärlkonstriktion
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Epistaxis, dyspné
	Mindre vanliga	Hemoptys, täppt näsa, lungembolism

Organsystem MedDRA-terminologi*	Frekvens	Biverkning
Magtarmkanalen	Vanliga	Illamående, diarré, kräkning, övre buksmärta, flatulens
	Mindre vanliga	Bukbesvär, utspänd buk, nedre buksmärta, anorektala varicer, förstoppning, rapningar, gastroesofageal refluxsjukdom, glossodyni, hemorrojder, oral parestesi, svullen tunga, tungbesvär
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Portaventrombos
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag, akne, petekier, klåda
	Mindre vanliga	Alopeci, torr hud, ekkymos, hyperhidros, pigmenteringsrubbnings, kliande utslag, hudblödning, hudirritation
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Artralgi, ryggsmärta, smärta i extremitet, myalgi, muskuloskeletal smärta
	Mindre vanliga	Artropati, obehag i armar och ben, muskelpasmer, muskelsvaghet, muskuloskeletal bröstsmärta
Njurar och urinvägar	Mindre vanliga	Hematuri
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanliga	Menorragi, smärtande bröstvärtor
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mycket vanliga	Trötthet
	Vanliga	Asteni
	Mindre vanliga	Obehag i bröstet, hunger, smärta, perifer svullnad
Undersökningar	Vanliga	Förhöjt blodglukos, förhöjt trombocytvärde, sänkt blodglukos, förhöjda triglycerider i blodet, förhöjt laktatdehydrogenas i blodet, sänkt trombocytvärde, förhöjt alaninaminotransferas, ökad mängd gastrin i blodet
	Mindre vanliga	Förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt blodtryck, oregelbunden hjärtfrekvens, förhöjt leverenzym

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

### Beskrivning av ett urval biverkningar

#### Tromboemboliska händelser

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

I de fyra sammanslagna kliniska prövningarna på patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni observerades tromboemboliska händelser hos 7 % (9/128) av patienterna. Den enda tromboemboliska händelse som inträffade hos mer än 1 enskild patient var cerebrovaskulär incident, som förekom hos 1,6 % (2/128).

#### Trombocytopeni efter utsättning av behandling hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni

I de fyra sammanslagna kliniska prövningarna på patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni observerades övergående sänkningar av trombocytvärdet till lägre nivåer än utgångsvärdet efter utsättning av behandling hos 8,6 % (11/128) av patienterna som behandlades med avatrombopag.

## 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

##### Kronisk leversjukdom

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

Patienterna i kohorten med lågt trombocytantal vid baslinjen fick 60 mg avatrombopag eller matchande placebo en gång dagligen i 5 dagar. Patienterna i kohorten med högt trombocytantal 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 trombocytantal 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  $\geq 65$  år, 4,6 % var  $\geq 75$  år och endast 1 (0,2 %) var  $\geq 85$  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 ADAPT- 1 randomiserades totalt 231 patienter; 149 patienter till avatrombopag och 82 patienter till placebo. I kohorten med lågt trombocytantal 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 trombocytantal vid baslinjen var det genomsnittliga baslinjevärdet för gruppen som fick avatrombopag  $44,3 \times 10^9/l$  och för gruppen som fick placebo  $44,9 \times 10^9/l$ .

I ADAPT- 2 randomiserades totalt 204 patienter; 128 patienter till avatrombopag och 76 patienter till placebo. I kohorten med lågt trombocytantal 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 5:

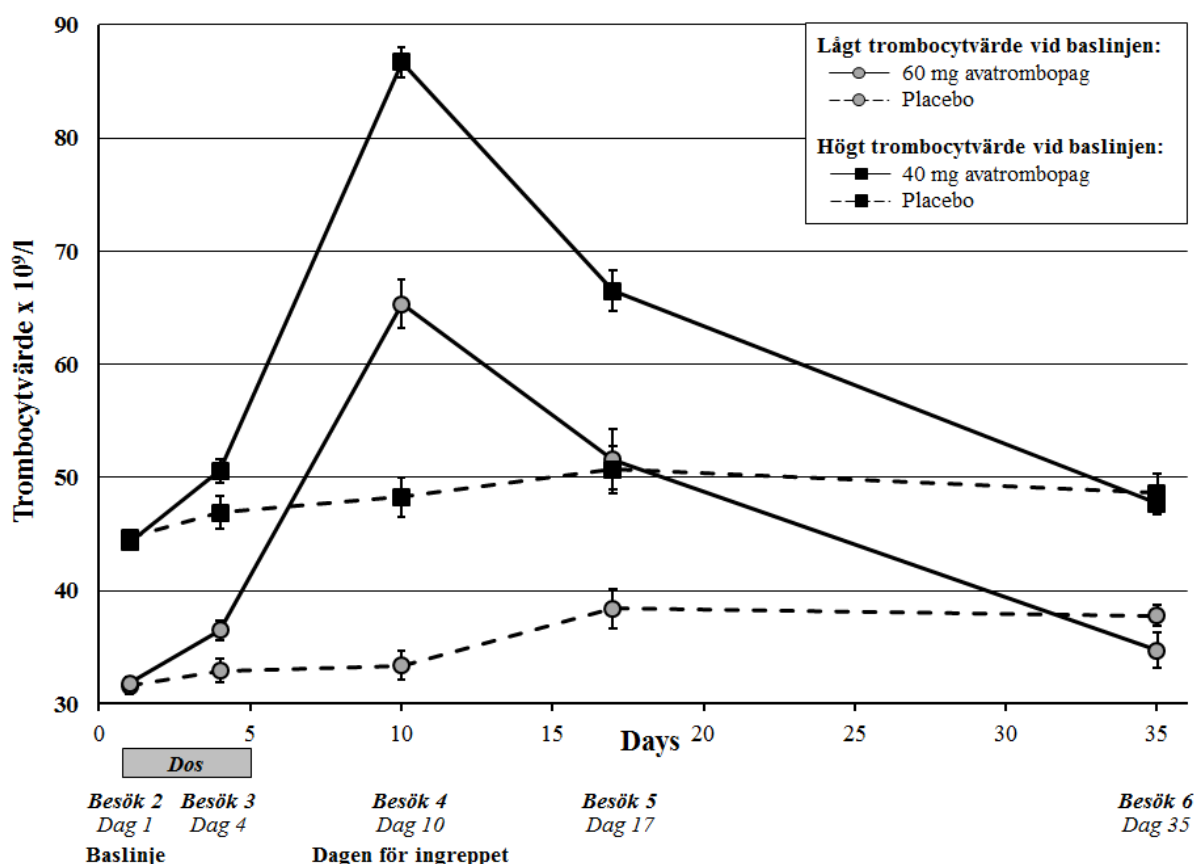
**Tabell 5: Effektnytt resultat indelat efter trombocytvärde vid baslinjen och behandlingsgrupp – ADAPT-1 och ADAPT-2**

<b>Lågt trombocytvärde vid baslinjen (<math>&lt; 40 \times 10^9/l</math>)</b>				
<b>Kategori</b>	<b>ADAPT-1</b>		<b>ADAPT-2</b>	
	<b>Placebo (n = 48)</b>	<b>Avatrombopag 60 mg (n = 90)</b>	<b>Placebo (n = 43)</b>	<b>Avatrombopag 60 mg (n = 70)</b>
<b>Andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion eller annan åtgärd mot blödning</b>				
<b>Responders</b> <i>95 % CI<sup>a</sup></i>	<b>(23 %)</b> (11, 35)	<b>(66 %)</b> (56, 75)	<b>(35 %)</b> (21, 49)	<b>(69 %)</b> (58, 79)
<b>P-värde<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>0,0006</b>	
<b>Andelen deltagare som uppnått ett trombocytvärde på <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> på dagen för ingreppet</b>				
<b>Responders</b> <i>95 % CI<sup>a</sup></i>	<b>(4 %)</b> (0, 10)	<b>(69 %)</b> (59, 79)	<b>(7 %)</b> (0, 15)	<b>(67 %)</b> (56, 78)
<b>P-värde<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Förändring av trombocytvärdet från baslinjen till dagen för ingreppet</b>				
<b>Medelvärde (SD) <math>\times 10^9/l</math></b>	<b>0,8 (6,4)</b>	<b>32,0 (25,5)</b>	<b>3,0 (10,0)</b>	<b>31,3 (24,1)</b>
<b>Median <math>\times 10^9/l</math></b>	0,5	28,3	0,5	28,0
<b>P-värde<sup>c</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	

<b>Högt trombocytvärde vid baslinjen (<math>\geq 40 &lt; 50 \times 10^9/l</math>)</b>				
<b>Kategori</b>	<b>ADAPT-1</b>		<b>ADAPT-2</b>	
	<b>Placebo</b> (n = 34)	<b>Avatrombopa</b> <b>g</b> <b>40 mg</b> (n = 59)	<b>Placebo</b> (n = 33)	<b>Avatrombopa</b> <b>g</b> <b>40 mg</b> (n = 58)
<b>Andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion eller annan åtgärd mot blödning</b>				
<b>Responders</b> <i>95 % CI<sup>a</sup></i>	<b>(38 %)</b> (22, 55)	<b>(88 %)</b> (80, 96)	<b>(33 %)</b> (17, 49)	<b>(88 %)</b> (80, 96)
<b>P-värde<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Andelen deltagare som uppnått ett trombocytvärde på <math>\geq 50 \times 10^9/l</math> på dagen för ingreppet</b>				
<b>Responders</b> <i>95 % CI<sup>a</sup></i>	<b>(21 %)</b> (7, 34)	<b>(88 %)</b> (80, 96)	<b>(39 %)</b> (23, 56)	<b>(93 %)</b> (87, 100)
<b>P-värde<sup>b</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
<b>Förändring av trombocytvärdet från baslinjen till dagen för ingreppet</b>				
<b>Medelvärde (SD) <math>\times 10^9/l</math></b>	<b>1,0 (9,3)</b>	<b>37,1 (27,4)</b>	<b>5,9 (14,9)</b>	<b>44,9 (33,0)</b>
<b>Median <math>\times 10^9/l</math></b>	0,0	33,0	3,3	41,3
<b>P-värde<sup>c</sup></b>	<b>&lt; 0,0001</b>		<b>&lt; 0,0001</b>	
a Tvåsidigt 95 % konfidensintervall baserat på normalapproximering. b Cochran-Mantel-Haenszel-test. c Wilcoxons rangsummetest.				

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 ADAPT-1 och ADAPT-2.**



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

#### Studier på kronisk immunologisk trombocytopeni

Doptelets effekt hos vuxna patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie i fas 3 (Studie 302). Patienterna hade tidigare fått en eller flera behandlingar för kronisk immunologisk trombocytopeni och hade ett genomsnittligt trombocytvärde vid screening och baslinjen på  $< 30 \times 10^9/l$ . Patienterna stratifierades centralt efter splenektomistatus, trombocytvärde vid baslinjen ( $\leq 15$  eller  $> 15 \times 10^9/l$ ) samt användning av samtidig medicinering för kronisk immunologisk trombocytopeni, och randomiserades sedan (2:1) till att få antingen avatrombopag eller placebo i 6 månader. Patienterna fick en startdos på 20 mg en gång dagligen och doserna titrerades därefter på basis av trombocytväret.

Patienterna kunde dessutom trappa ned samtliga ITP-läkemedel och få rescue-behandling enligt lokal standardvård. Mer än hälften av alla patienter i vardera behandlingsgrupp hade  $\geq 3$  tidigare ITP-terapi och 29 % av patienterna i placebogruppen och 34 % av patienterna i avatrombopaggruppen hade genomgått splenektomi.

Fyrtionio patienter randomiserades, 32 till avatrombopag och 17 till placebo. Vid baslinjen var trombocytvärdena [SD] likartade i de 2 behandlingsgrupperna ( $14,1 [8,6] \times 10^9/l$  respektive  $12,7 [7,8] \times 10^9/l$ ). Medianåldern var 44 år, 63 % var kvinnor, 94 % var kaukasier, 4 % var asiater och 2 % var svarta. Totalt 8,2 % av patienterna var  $\geq 65$  år och ingen patient var  $\geq 75$  år. Medianduration av exponering var 26 veckor för avatrombopagbehandlade patienter och 6 veckor för placebobehandlade patienter. Primärt effektmått i denna prövning var kumulativt antal veckor under

vilka trombocytvärdet var  $\geq 50 \times 10^9/l$  under den 6 månader långa behandlingsperioden utan rescue-behandling. Durationen av trombocytvärden  $\geq 50 \times 10^9/l$  utan rescue-behandling var längre för de patienter som fick avatrombopagbehandlade patienter än för dem som fick placebo (median 12,4 [0; 25] respektive 0 [0; 2] veckor,  $p < 0,0001$ ) (se tabell 6).

**Tabell 6: Kumulativt antal veckor med trombocyttsvar – Studie 302**

Primärt effektmått	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
<b>Kumulativt antal veckor med trombocyttsvar*</b>		
Genomsnitt (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Median	12,4	0,0
Min, max	0; 25	0; 2
p-värde för Wilcoxons rangsummetest	< 0,0001	

\* Kumulativt antal veckor med trombocyttsvar definieras som det totala antalet veckor under vilka trombocytvärdet var  $\geq 50 \times 10^9/l$  under 6 månaders behandling utan rescue-behandling.

Dessutom hade en större andel patienter i avatrombopaggruppen trombocytvärden  $\geq 50 \times 10^9/l$  dag 8 jämfört med placebo (21/32; 66 % respektive 0/17; 0,0 %; 95 % CI (47, 86);  $p < 0,0001$ ). Även om få patienter fick samtidiga ITP-läkemedel vid baslinjen, hade en större andel av patienterna i avatrombopaggruppen en minskning av användningen av samtidiga ITP-läkemedel från baslinjen jämfört med placebo (5/15; 33 % respektive 0/7; 0,0 %; 95 % CI (12, 62);  $p = 0,1348$ ).

### 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. Ingenta 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 och skenbar distributionsvolym



hos patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni är cirka 235 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 7: 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 <sub>0-inf</sub>	C <sub>max</sub>
<b>Stark CYP3A-hämmare</b>		
Itrakonazol	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
<b>Måttlig CYP3A- och CYP2C9-hämmare</b>		
Flukonazol	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
<b>Måttlig CYP2C9- och stark CYP3A-inducerare</b>		
Rifampin	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
<b>P-gp-hämmare</b>		
Ciklosporin	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
<b>P-gp- och måttlig CYP3A-hämmare</b>		
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 7). 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 <sup>14</sup>C-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 moderssubstans (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 (0,5 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, patienter med trombocytopeni på grund av kronisk leversjukdom eller friska försökspersoner och patienter med ITP, vilka utgjorde 11 % (84/787) respektive 4 % (24/577) av studiepopulationen  $\geq 65$  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, patienter med trombocytopeni på grund av kronisk leversjukdom och patienter med ITP 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 hanrättor vid exponeringar som var 22 gånger högre, och hos honrättor 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 rättor 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.

#### Studier på juvenila djur

I en 10-veckors toxikologisk studie på juvenila rättor administrerades avatrombopag vid doser från 20 till 300 mg/kg/dag. Det fanns ingen mortalitet eller kliniska tecken relaterade till testprodukten vid doser upp till 300 mg/kg/dag. I magsäcken förekom dosberoende degenerering, regenerativ hyperplasi och atrofi i körtelepitelet vid 100 och 300 mg/kg/dag; exponeringar vid 100 mg/kg/dag hos hanrättor var 14 gånger högre än AUC hos patienter vid den högsta rekommenderade dosen på 60 mg en gång dagligen. Avatrombopag orsakade inte gastriska förändringar hos juvenila hanrättor vid exponeringar

7 gånger den AUC som observeras hos patienter vid den högsta rekommenderade dosen på 60 mg en gång dagligen. En ökad incidens av fokal mineralisering observerades också i njurarna hos honor vid 300 mg/kg/dag (exponeringen hos honråttor var 50 gånger exponeringen hos människa baserat på AUC vid den dagliga dosen 60 mg).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Mikrokristallin cellulosa (E460(i))

Kros повідon typ B (E1202)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Film dragering

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 polyetylen tereftalat) innehållande antingen 10 eller 15 film dragerade tabletter. Varje kartong innehåller en blisterkarta med 10 eller 15 film dragerade tabletter eller två blisterkartor med 15 film dragerade 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

EU/1/19/1373/003

**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 tillverkningsats

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. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **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  
30 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  
EU/1/19/1373/003

**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 trombopietinreceptor-agonister.

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

Doptelet används för att behandla vuxna med lågt antal blodplättar på grund av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) när tidigare behandling av ITP (såsom kortikosteroider eller immunglobuliner) inte har fungerat tillräckligt bra.

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.
- du har en annan blodsjukdom som kallas myelodysplastiskt syndrom (MDS); behandling med Doptelet kan förvärra MDS.

**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 hormonsättningsbehandling
- 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.

### **Blodprover för kontroll av antalet blodplättar**

Om du slutar att ta Doptelet kommer antalet blodplättar troligen att bli lika lågt som före behandlingen eller till och med ännu lägre, vilket medför risk för blödning. Detta kan inträffa inom några dagar. Antalet blodplättar kommer att kontrolleras och läkaren kommer att diskutera lämpliga försiktighetsåtgärder med dig.

### **Tester för att kontrollera benmärgen**

Hos personer som har problem med benmärgen kan läkemedel som Doptelet förvärra problemen. Tecken på förändringar i benmärgen kan visa sig som onormala resultat i blodprover. Läkaren kan också ta prover för att direkt kontrollera din benmärg under behandling med 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.

Om du tar andra läkemedel för ITP kan du behöva sänka dosen eller sluta ta dem medan du tar Doptelet.

### **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.

Om du har kronisk leversjukdom och lågt antal blodplättar ska ditt planerade medicinska ingrepp utföras inom 5 till 8 dagar efter den sista dosen Doptelet.

Om du har kronisk immunologisk trombocytopeni talar läkaren om hur mycket Doptelet du ska ta och när du ska ta det.

### **Hur stor dos ska jag ta**

#### Om du har kronisk leversjukdom och ska genomgå ett invasivt ingrepp

- 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.

#### Om du har kronisk immunologisk trombocytopeni

- Vanlig startdos är 20 mg (1 tablett) om dagen. Om du tar vissa andra läkemedel kan du behöva en annan startdos.
- Läkaren eller apotekspersonalen talar om hur många tabletter du ska ta och när du ska ta dem.
- Läkaren kommer att kontrollera antalet blodplättar med jämna mellanrum och kommer att justera dosen efter behov.

### **Ta läkemedlet så här**

- Tabletterna ska sväljas hela och Doptelet ska tas tillsammans med mat, vid samma tidpunkt varje dag.

#### Om du har kronisk leversjukdom och lågt antal blodplättar

- Börja ta Doptelet 10 till 13 dagar före det planerade medicinska ingreppet.
- Läkaren eller apotekspersonalen talar om hur många tabletter du ska ta och när du ska ta dem.

#### Om du har kronisk immunologisk trombocytopeni

- Läkaren eller apotekspersonalen talar om hur många tabletter du ska ta och när du ska ta dem.

### **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.



## **Följande biverkningar har rapporterats i samband med Doptelet-behandling hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom:**

**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.

## **Följande biverkningar har rapporterats i samband med Doptelet-behandling hos vuxna patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni:**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- trötthet
- huvudvärk.

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

- ryggvärk, muskelvärk, ledvärk, smärta i armar eller ben
- obehag eller smärta i skelettet, muskler, ligament, senor och nerver
- illamående, diarré, kräkning, buksmärta, tarmgaser
- yrsel, obehag i huvudet, migrän
- minskad aptit
- svaghet
- näsblödningar
- hudutslag, klåda, akne, röda fläckar på huden
- stickningar eller domningar
- förstörd mjälte
- andfåddhet
- förhöjt blodtryck
- tendens att få blåmärken eller blöda (lågt antal blodplättar).

### **Vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover**

- förhöjda fetter (kolesterol, triglycerider)
- förhöjt eller sänkt blodsocker (glukos)
- förhöjt leverenzym (alaninaminotransferas)
- förhöjt laktatdehydrogenas
- förhöjt gastrin
- minskat antal röda blodkroppar (anemi)
- ökat eller minskat antal blodplättar.

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

- rodnad, svullnad och smärta i en ven på grund av en blodpropp
- smärta, svullnad och ömhet i ett av benen (vanligen vaden) med varm hud på det berörda stället (tecken på blodpropp i en djup ven)
- blodproppar i venerna som transporterar blod från hjärnan
- förträngning i blodkärl (vasokonstriktion)
- plötslig andfåddhet, framförallt tillsammans med skarp smärta i bröstet och/eller snabb andhämtning, vilket kan vara tecken på en blodpropp i lungorna
- tilltäppning eller förträngning av den ven som transporterar blod till levern
- stroke eller "mini-stroke"

- hjärtinfarkt
- oregelbunden puls
- hemorrojder
- vidgning av rektalvener
- inflammation (svullnad) och infektion i näsan, bihålorna, halsen, tonsillerna eller mellanörat (övre luftvägsinfektion)
- ärrbildning i benmärgen
- minskad mängd vatten eller kroppsvätskor (uttorkning)
- ökad aptit, hunger
- humörförändringar
- onormalt tänkande
- förändrat smaksinne, hörsel eller syn
- ögonproblem inklusive irritation, obehag, klåda, svullnad, tårbildning, ljuskänslighet, dimsyn, nedsatt syn, synförlust
- öronvärk
- ökad känslighet för vardagliga ljud
- blodiga upphostningar
- nästäppa
- smärta, obehag eller svullnad i buken
- förstoppning
- rapningar
- sura uppstötningar
- sveda eller brännande känsla i munnen
- domningar i munnen, svullen tunga, tungproblem
- domningar
- håravfall
- varböder
- torr hud
- mörklila fläckar på huden (blodläckage från blodkärl, blåmärken)
- kraftig svettning
- förändrad hudfärg
- kliande utslag
- hudirritation
- abnormitet i en led
- muskelkramper, muskelsvaghet
- blod i urinen
- kraftiga menstruationer
- smärta i bröstvårtor
- bröstsmärta
- smärta
- svullnad i armar eller ben.

#### **Mindre vanliga biverkningar som kan visa sig i blodprover**

- bakterier i blodet
- ökat antal vita blodkroppar
- minskad mängd järn i blodet
- förhöjt leverenzym (aspartataminotransferas), onormala levervärden.

#### **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 eller två blisterkartor 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>.