

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Doptelet 20 mg filmuhúðaðar töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur avatrombopag maleat sem samsvarar 20 mg af avatrombopagi.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 120,8 mg af laktósaeinhýdrati.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla (tafla).

Fölgul, kringlótt, tvíkúpt filmuhúðuð 7,6 mm tafla merkt með „AVA“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Doptelet er ætlað til meðferðar á verulegri blóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem gangast undir ífarandi aðgerðir.

Doptelet er ætlað til meðferðar á frumkominni, langvinnri ónæmisblóðflagnafæð hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki tekst að meðhöndla með öðrum meðferðum (t.d. barksterum, ónæmisglóbúlínum).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Meðferð skal hefja og halda áfram undir umsjón læknis með reynslu af meðferð blóðsjúkdóma. Taka skal Doptelet á sama tíma dagsins (t.d. að morgni eða að kvöldi) með mat, einnig ef skammturinn er tekinn sjaldnar en einu sinni á dag.

Langvinnur lifrarsjúkdómur

Framkvæma skal blóðflagnatalningu áður en meðferð með Doptelet er hafin og á aðgerðardegi til að tryggja að fjölgun blóðflagna sé fullnægjandi og að engin óvænt offjölgun þeirra hafi átt sér stað hjá þeim sjúklingahópum sem tilgreindir eru í köflum 4.4 og 4.5.

Ráðlagður dagskammtur af avatrombopagi miðast við blóðflagnafjölda hvers sjúklings (sjá töflu 1). Lyfjagjöf skal hefjast 10 til 13 dögum fyrir áætlaða aðgerð. Sjúklingurinn skal fara í aðgerðina 5 til 8 dögum eftir síðasta skammt af avatrombopagi.

Tafla 1: Ráðlagðir dagskammtar af avatrombopagi

Blóðflagnafjöldi ($\times 10^9/l$)	Skammtur einu sinni á sólarhring	Lengd skömmtunar
< 40	60 mg (þrjár 20 mg töflur)	5 dagar
≥ 40 til < 50	40 mg (tvær 20 mg töflur)	5 dagar

Lengd meðferðar

Vegna takmarkaðra upplýsinga um notkun skal ekki taka avatrombopag lengur en í 5 daga.

Ef skammtar gleymast

Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og það uppgötvast. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Taka skal næsta skammt á venjulegum tíma næsta dag.

Langvinn ónæmisblóðflagnafæð

Nota skal minnsta nauðsynlega skammt af Doptelet til þess að ná og viðhalda blóðflagnafjölda sem nemur $\geq 50 \times 10^9/l$ eftir þörfum til að draga úr hættu á blæðingu. Ekki skal nota avatrombopag til þess að jafna blóðflagnafjölda. Í klínískum rannsóknum hækkuðu blóðflagnagildi almennt innan 1 viku eftir að notkun avatrombopags var hafin og lækkuðu innan 1 til 2 vikna eftir að henni var hætt.

Skammtaáætlun í upphafi

Ráðlagður upphafsskammtur af Doptelet er 20 mg (1 tafla) einu sinni á dag með mat.

Eftirlit og aðlögun skammta

Eftir að meðferð er hafin skal meta blóðflagnafjölda a.m.k. vikulega þar til stöðugum blóðflagnafjölda sem nemur $\geq 50 \times 10^9/l$ og $\leq 150 \times 10^9/l$ hefur verið náð. Framkvæma skal eftirlit með blóðflagnafjölda tvisvar í viku á fyrstu vikum meðferðar hjá sjúklingum sem fá avatrombopag aðeins einu sinni eða tvisvar í viku. Einnig skal framkvæma eftirlit tvisvar í viku eftir aðlögun skammta meðan á meðferð stendur.

Vegna hugsanlegrar hættu á að blóðflagnafjöldi fari yfir $400 \times 10^9/l$ á fyrstu vikum meðferðar skal hafa náð eftirlit með sjúklingum hvað varðar teikn og einkenni blóðflagnafjölgunar. Eftir að stöðugleika hefur verið náð í blóðflagnafjölda skal framkvæma blóðflagnatalningu a.m.k. á mánaðar fresti. Eftir að notkun avatrombopags er hætt skal framkvæma blóðflagnatalningu vikulega í a.m.k. 4 vikur.

Aðlögun skammta (sjá töflu 2 og töflu 3) byggist á svörum hvað varðar blóðflagnafjölda. Ekki nota meira en daglegan skammt sem nemur 40 mg (2 töflur).

Tafla 2: Aðlögun skammta af avatrombopagi hjá sjúklingum með frumkomna langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Blóðflagnafjöldi ($\times 10^9/l$)	Aðlögun skammta eða önnur framkvæmd
< 50 eftir a.m.k. 2 vikna meðferð með avatrombopagi	- Hækka um <i>eitt skammtastig</i> samkvæmt töflu 3. - Bíða skal 2 vikur til að meta áhrif meðferðaráætlunarinnar og síðari aðlögun skammta.
> 150 og ≤ 250	- Lækka um <i>eitt skammtastig</i> samkvæmt töflu 3. - Bíða skal 2 vikur til að meta áhrif meðferðaráætlunarinnar og síðari aðlögun skammta.
> 250	- Hætta skal notkun avatrombopags. - Auka skal eftirlit með blóðflögum í tvisvar í viku. - Þegar blóðflagnafjöldi er undir $100 \times 10^9/l$ skal lækka um <i>eitt skammtastig</i> samkvæmt töflu 3 og hefja meðferð á ný.
< 50 eftir 4 vikur með avatrombopagi 40 mg einu sinni á dag	Hætta skal notkun avatrombopags.
> 250 eftir 2 vikur með avatrombopagi 20 mg vikulega	Hætta skal notkun avatrombopags.

Tafla 3: Skammtastig avatrombopags við títrun hjá sjúklingum með frumkomna langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Skammtur [‡]	Skammtastig
40 mg einu sinni á dag	6
40 mg þrisvar í viku OG 20 mg á hinum vikudögum fjórum	5
20 mg einu sinni á dag*	4
20 mg þrisvar í viku	3
20 mg tvisvar í viku EÐA 40 mg einu sinni í viku	2
20 mg einu sinni í viku	1

* Skammtaáætlun í upphafi hjá öllum sjúklingum *nema* þeim sem taka *tvenns konar miðlungs eða öfluga örva* eða *tvenns konar miðlungs eða öfluga hemla* CYP2C9 og CYP3A4/5 eða eingöngu CYP2C9.

[‡] Sjúklingar sem taka avatrombopag sjaldnar en einu sinni á dag skulu taka lyfið með samfelldum hætti í hverri viku.

Skammtastig 3: Á þremur vikudögum sem ekki eru í samfelldri röð, t.d. mánudegi, miðvikudegi og föstudegi

Skammtastig 2: Á tveimur vikudögum sem ekki eru í samfelldri röð, t.d. mánudegi og föstudegi

Skammtastig 1: Á sama degi í hverri viku, t.d. mánudegi

Ef skammtur gleymist skulu sjúklingar taka skammtinn af avatrombopagi um leið og þeir muna eftir því. Sjúklingar skulu ekki taka tvo skammta í einu til að bæta upp fyrir skammt sem hefur gleymst og taka skal næsta skammt samkvæmt gildandi meðferðaráætlun.

Gefa má avatrombopag ásamt öðrum lyfjum við ónæmisblóðflagnafæð. Hafa skal eftirlit með blóðflagnafjölda þegar avatrombopag er notað samhliða öðrum lyfjum til að meðhöndla frumkomna ónæmisblóðflagnafæð til þess að koma í veg fyrir að blóðflagnafjöldi mælist utan ráðlagðra marka og til að ákvarða hvort skammturinn af öðru lyfinu skuli minnkaður.

Notkun hætt

Hætta skal notkun avatrombopags ef blóðflagnafjöldi hækkar ekki í $\geq 50 \times 10^9/l$ eftir 4 vikna skömmtun við skammt sem nemur að hámarki 40 mg einu sinni á dag. Hætta skal notkun Doptelet ef blóðflagnafjöldi er meiri en $250 \times 10^9/l$ eftir 2 vikna skömmtun við skammt sem nemur 20 mg einu sinni í viku.

Ráðlagðir skammtar samhliða tvenns konar miðlungs eða öflugum örvum eða tvenns konar miðlungs eða öflugum hemlum CYP2C9 og CYP3A4/5 eða eingöngu CYP2C9 hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Samantekt ráðlagðra upphafsskammta af avatrombopagi hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð sem fá önnur lyf samhliða er að finna í töflu 4.

Tafla 4: Ráðlagður upphafsskammtur af avatrombopagi handa sjúklingum með frumkomna langvinna ónæmisblóðflagnafæð, byggt á lyfjum sem notuð eru samhliða

Lyf sem tekin eru samhliða	Ráðlagður upphafsskammtur
Tvenns konar miðlungs eða öflugir hemlar CYP2C9 og CYP3A4/5 eða eingöngu CYP2C9 (t.d. flúkónazól)	20 mg (1 tafla) þrisvar í viku
Tvenns konar miðlungs eða öflugir örvar CYP2C9 og CYP3A4/5 eða eingöngu CYP2C9 (t.d. rifampicín, ensalútamíð)	40 mg (2 töflur) einu sinni á dag

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir sjúklinga sem eru 65 ára og eldri (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Avatrombopag skilst ekki út um nýru og því þarf ekki að aðlaga skammta fyrir sjúklinga með vægt eða miðlungs skerta nýrnastarfsemi. Avatrombopag hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh flokkur A) til miðlungsmikla (Child-Pugh flokkur B) skerðingu á lifrastarfsemi.

Vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun avatrombopags hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh flokkur C, MELD-stig > 24) (sjá kafla 4.4). Ekki er búist við að aðlaga þurfi skammta hjá þessum sjúklingum. Meðferð með avatrombopagi skal aðeins hefja hjá sjúklingum með verulega skerta lifrastarfsemi ef væntanlegur árangur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Aðrir sjúkdómar sem einnig eru til staðar

Þar sem takmarkaðar eða engar upplýsingar liggja fyrir hefur ekki verið sýnt fram á öryggi og verkun avatrombopags hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð og alnæmisveiru [HIV], lifrabólguveiru C [HCV] eða einstaklingum sem þekkt er að séu með rauða úlfa, bráða lifrabólgu, virka langvinna lifrabólgu, skorpulífur, eítillfrumufjölgandi sjúkdóm, mergvaxtarheilkenni, hvítblæði, afbrigðilegan mergvöxt (MDS), samtímis illkynja sjúkdóm og verulegan hjarta- og æðasjúkdóm (t.d. hjartabilun af stigi III/IV, gáttatif, eftir kransæðahjáveituaðgerð eða ísetningu stoðnets).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun avatrombopags hjá börnum yngri en 1 árs. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Fyrirliggjandi upplýsingum um börn 1 árs og eldri og yngri en 18 ára er lýst í köflum 4.8 og 5.1.

CYP2C9 fjölbreytni með tapi á starfshæfni (loss-of-function polymorphisms)

Útsetning fyrir avatrombopagi getur aukist hjá sjúklingum með CYP2C9*2 og CYP2C9*3 fjölbreytni með tapi á starfshæfni. Heilbrigðir einstaklingar (n = 2) sem voru arfhreinir vegna þessara stökkbreytinga (hægt umbrot höfðu u.þ.b. tvöfalt meiri útsetningu samanborið við einstaklinga með villigerð CYP2C9).

Lyfjagjöf

Doptelet er til inntöku og taka skal töflurnar með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Blóðsegamyndun/blóðsegarek

Þekkt er að sjúklingar með langvinna lifrarsjúkdóma eru í aukinni hættu á að fá blóðsegarek. Greint hefur verið frá aukinni tíðni segamyndunar í portæð hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem voru með blóðflagnafjölda $> 200 \times 10^9/l$ og fengu trombópóetín viðtakaörva (sjá kafla 4.8). Hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð varð vart við segarek (í slagæðum eða bláæðum) hjá 7% (9/128) sjúklinga sem fengu avatrombopag (sjá kafla 4.8).

Doptelet var ekki rannsakað hjá sjúklingum með sögu um blóðsegarek. Þegar Doptelet er gefið sjúklingum með þekkta áhættuþætti fyrir blóðsegamyndun, þ.m.t. en ekki takmarkað við arfgengar segamyndunarraskanir (t.d. Factor V Leiden, prótrombín 20210A, andtrombínskort eða skort á C- eða S-próteini), áunna áhættuþætti (t.d. andfosfólípíð heilkenni), hærri aldur, sjúklinga sem halda kyrru fyrir í lengri tíma, illkynja sjúkdóma, getnaðarvarnir, uppbótarmeðferð með hormónum, skurðaðgerð/áverka, offitu og reykingar, skal hafa þessa auknu hættu á blóðsegamyndun í huga. Ekki skal gefa sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm eða langvinna ónæmisblóðflagnafæð Doptelet í tilraun til að ná fram eðlilegum gildum blóðflagnafjölda.

QTc lenging og samhliða lyfjagjöf

Við svipaða útsetningu og næst með 40 mg og 60 mg skammti lengdi Doptelet QT bil ekki á klínískt marktækan hátt. Ekki er búið við að áhrif QT lengingar nái meðaltali sem nemur > 20 ms með skömmtnaráætlun sem felur í sér stærstu ráðlögðu skammta, byggt á samantektargreiningu á upplýsingum úr klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm. Hins vegar þarf að gæta varúðar þegar Doptelet er gefið samhliða tvenns konar miðlungs eða öflugum hemlum CYP3A4/5 og CYP2C9 eða miðlungs eða öflugum hemlum CYP2C9, þar sem slík lyf geta aukið útsetningu fyrir avatrombopagi. Einnig skal gæta varúðar hjá sjúklingum með CYP2C9 fjölbreytni með tapi á starfshæfni, þar sem hún getur aukið útsetningu fyrir avatrombopagi.

Endurtekin blóðflagnafæð og blæðing eftir að meðferð er hætt hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Líklegt er að blóðflagnafæð komi fram að nýju hjá sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæð þegar meðferð er hætt með avatrombopagi. Eftir að notkun avatrombopags er hætt lækkar blóðflagnafjöldi niður í grunnildi á ný innan 2 vikna hjá flestum sjúklingum, en það eykur hættu á blæðingu og getur í sumum tilfellum valdið blæðingu. Aukin hætta er á blæðingu ef meðferð með avatrombopagi er hætt meðan á notkun segavarnarlyfja eða blóðflöguhamlandi lyfja stendur. Hafa skal náið eftirlit með fækkun blóðflagna og veita læknismeðferð til að koma í veg fyrir blæðingu þegar meðferð er hætt með avatrombopagi. Ef meðferð er hætt með avatrombopagi er mælt með því að hefja aftur meðferð við ónæmisblóðflagnafæð í samræmi við gildandi leiðbeiningar um meðferð. Frekari læknisumönnun getur falist í því að hætta meðferð með segavarnarlyfjum og/eða blóðflöguhamlandi lyfjum, draga úr segavarnaráhrifum eða gefa blóðflögur.

Aukning retíkúlíns í beinmerg

Aukning retíkúlíns í beinmerg er talin stafa af örvun trombópóietín-viðtaka sem veldur fjölgun blóðflöguforvera í beinmerg og getur í kjölfarið orsakað losun frumuboðefna. Aukningu retíkúlíns fylgir hugsanlega formbreyting blóðfrumna í útæðum og hana má greina með því að taka vefjasýni úr beinmerg. Því er mælt með því að fylgjast með óeðlilegum formbreytingum frumna með því að taka strok úr útæðablóði og framkvæma heildarblóðkornatalningu fyrir meðferð með avatrombopagi og meðan á henni stendur.

Ef vart verður við skort á verkun og óeðlilegt strok úr útæðablóði hjá sjúklingum skal hætta gjöf avatrombopags, framkvæma læknisskoðun og íhuga að taka vefjasýni úr beinmerg með viðeigandi litun fyrir retíkúlín. Ef unnt er skal gera samanburð við fyrra vefjasýni úr beinmerg. Ef verkun er viðhaldið og vart verður við óeðlilegt strok úr útæðablóði hjá sjúklingum skal lækningin fara eftir viðeigandi klínísku mati með hliðsjón af vefjasýni úr beinmerg og áhættu/ávinningumati hvað varðar avatrombopag og endurmeta skal aðra meðferðarkosti við ónæmisblóðflagnafæð.

Versnun mergrangvaxtar sem þegar er fyrir hendi

Verkun og öryggi hafa ekki verið staðfest hvað varðar meðferð við blóðflagnafæð af völdum mergrangvaxtar. Doptelet skal ekki nota utan klínískra rannsókna sem varða meðferð við blóðflagnafæð af völdum mergrangvaxtar.

Talið er fræðilega mögulegt að trombópóietín-viðtakaörvar kunni að örva versnun illkynja sjúkdóma í blóði á borð við mergrangvöxt. Trombópóietín-viðtakaörvar eru vaxtarþættir sem valda þenslu í forverafrumum trombópóietíns, sérhæfingu frumna og framleiðslu blóðflagna. Tjáning trombópóietín-viðtakans fer fyrst og fremst fram á yfirborði frumna í mergfrumulínu.

Greining ónæmisblóðflagnafæðar hjá fullorðnum og öldruðum sjúklingum hefði átt að vera staðfest með útilokun annarra klínískra eininga sem geta haft blóðflagnafæð í för með sér, einkum skal útiloka greiningu á mergrangvexti. Íhuga skal að framkvæma beinmergssog og taka vefjasýni meðan á sjúkdómnum og meðferð stendur, einkum hjá sjúklingum sem eru 60 ára og eldri og með altæk einkenni eða óeðlileg teikn á borð við fjölgun kímfrumna í útæðum.

Verulega skert lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun avatrombopags hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh flokkur C, MELD-stig > 24). Avatrombopag skal eingöngu nota hjá slíkum sjúklingum ef væntanlegur árangur vegur þyngra en hugsanleg áhætta (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi skulu fá stuðningsmeðferð í samræmi við klínískar venjur með því að fylgjast náið með snemmkomnum teiknum um nýtilkominn eða versnandi lifrarheilakvilla, skínholsvökva eða tilhneigingu til blóðsegamyndunar eða blæðinga. Þetta skal gera með því að hafa eftirlit með lifrarprófum, með prófum á virkni blóðstorku og með myndatökum á æðaskipan lifrar eftir því sem þörf krefur.

Mæla skal blóðflagnafjölda hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóma í flokki Child-Pugh C, sem taka avatrombopag áður en þeir gangast undir inngripsaðgerðir, á aðgerðardegi til að fylgjast með óvæntri mikilli aukningu á blóðflagnafjölda.

Notkun hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem gangast undir inngripsaðgerðir

Markmiðið með meðferð með Doptelet er að auka blóðflagnafjölda. Þó svo að lýsing á ávinningi og áhættu fyrir aðgerðir sem voru ekki sérstaklega teknar með í klínískum rannsóknum með lyfinu sé talin vera sambærileg hefur öryggi og verkun avatrombopags ekki verið staðfest fyrir stærri skurðaðgerðir eins og kviðarholsskurð, brjóstholsskurð, opna hjartaskurðaðgerð, kúpuopnun eða brott nám líffæra.

Endurtekin meðferð hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem gangast undir inngrípsaðgerðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun avatrombopags hjá sjúklingum sem hafa áður fengið avatrombopag.

Samhliða gjöf með interferónblöndum

Þekkt er að interferónblöndur hafa valdið fækkun blóðflagna og því skal hafa það í huga þegar avatrombopag er gefið samhliða interferónblöndum.

Laktósi

Sjúklingar með galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir sjúkdómar, skulu ekki nota lyfið.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

P-gp-hemlar

Samhliða notkun avatrombopags og P-gp-hemla leiddi til breytinga á útsetningu sem reyndist ekki vera klínískt marktæk. Ekki er mælt með skammtaaðlögun (sjá kafla 5.2).

Hemlar CYP3A4/5 og CYP2C9

Samhliða notkun avatrombopags og miðlungs eða öflugra hemla CYP3A4/5 og tvenns konar hemla CYP2C9 (t.d. flúkónazóls) eykur útsetningu avatrombopags. Búið er við að samhliða notkun avatrombopags og miðlungs eða öflugra hemla CYP2C9 dragi úr útsetningu fyrir avatrombopagi.

Langvinnur lifrarsjúkdómur

Ekki er búið við að aukin útsetning avatrombopags hafi klínískt mikilvæg áhrif á blóðflagnafjölda þar sem meðferðarlengdin er 5 dagar og ekki er mælt með skammtaaðlögun. Samt sem áður skal mæla blóðflagnafjölda hjá þessum sjúklingum á aðgerðardeggi til að fylgjast með óvæntri mikilli aukningu á blóðflagnafjölda (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Langvinn ónæmisblóðflagnafæð

Minnta skal upphafsskammtinn af avatrombopagi þegar það er notað samhliða tvenns konar miðlungs eða öflugum hemlum CYP2C9 og CYP3A4/5 (sjá töflu 4 og kafla 4.2). Einnig skal íhuga að minnka upphafsskammtinn hjá sjúklingum sem fá miðlungs eða öflugan hemil CYP2C9.

Hjá sjúklingum sem hefja notkun tvenns konar miðlungs eða öflugra hemla CYP2C9 og CYP3A4/5 eða miðlungs eða öflugra hemla CYP2C9 meðan á töku avatrombopag stendur, skal hafa eftirlit með blóðflagnafjölda og aðlaga skammtinn af avatrombopagi eftir þörfum (sjá töflu 2, töflu 3 og kafla 4.2).

Örvar CYP3A4/5 og CYP2C9

Samhliða notkun miðlungs eða öflugra örva CYP3A4/5 og tvenns konar örva CYP2C9 (t.d. rifampicíns, ensalútamíðs) dregur úr útsetningu avatrombopags og getur leitt til minni áhrifa á blóðflagnafjölda. Búið er við að samhliða notkun avatrombopags og miðlungs eða öflugra örva CYP2C9 dragi úr útsetningu fyrir avatrombopagi.

Langvinnur lifrarsjúkdómur

Ekki er búið við að minnkuð útsetning fyrir avatrombopagi hafi klínískt marktæk áhrif á blóðflagnafjölda þegar meðferð stendur í 5 daga. Engin aðlögun skammta er ráðlögð (sjá kafla 5.2).

Langvinn ónæmisblóðflagnafæð

Auka skal ráðlagðan upphafsskammt af Doptelet þegar það er notað samhliða tvenns konar miðlungs eða öflugum örva CYP2C9 og CYP3A4/5 (sjá töflu 4 og kafla 4.2). Einnig skal íhuga að auka upphafsskammtinn hjá sjúklingum sem fá miðlungs eða öflugan örva CYP2C9.

Hjá sjúklingum sem hefja notkun tvenns konar miðlungs eða öflugra örva CYP2C9 og CYP3A4/5 eða miðlungs eða öflugra örva CYP2C9 meðan á töku avatrombopags stendur, skal hafa eftirlit með blóðflagnafjölda og aðlaga skammtinn eftir þörfum (sjá töflu 2, töflu 3 og kafla 4.2).

Lyf til meðferðar við ónæmisblóðflagnafæð

Lyf sem notuð voru til að meðhöndla ónæmisblóðflagnafæð samhliða avatrombopagi í klínískum rannsóknum voru m.a. barksterar, danasól, dapsón og ónæmisglóbúlín sem gefið var í bláæð (IVIg). Hafa skal eftirlit með blóðflagnagildum þegar avatrombopag er notað ásamt öðrum lyfjum til meðferðar við ónæmisblóðflagnafæð til að koma í veg fyrir að blóðflagnafjöldi mælist utan ráðlagðra marka.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun avatrombopags á meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar úr dýrarannsóknunum nægja ekki til að segja fyrir um eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Doptelet er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist avatrombopags í móðurmjólk, áhrif á brjóstmylkingu eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Ekki er þekkt hvort avatrombopag eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Avatrombopag var til staðar í móðurmjólk hjá rottum, sjá kafla 5.3. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir barn á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Doptelet.

Frjósemi

Áhrif avatrombopags á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin og ekki er hægt að útiloka að áhætta sé fyrir hendi. Dýrarannsóknir á avatrombopag sýndu ekki fram á nein áhrif á frjósemi karldýra né kvendýra eða snemmbæra myndun fósturvísa hjá rottum (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Doptelet hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Langvinnur lifrarsjúkdómur

Öryggi avatrombopags var metið í tveimur slembiröðuðum, tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu, ADAPT-1 og rannsókn ADAPT-2, þar sem 430 sjúklingar með langvinnan lifrarsjúkdóm og blóðflagnafæð fengu annaðhvort avatrombopag (n = 274) eða lyfleysu (n = 156) og höfðu gengist undir eitt öryggismat eftir lyfjagjöf.

Langvinn ónæmisblóðflagnafæð

Öryggi avatrombopags hjá fullorðnum sjúklingum var metið í þremur samanburðarrannsóknnum og einni rannsókn án samanburðar þar sem þátttakendur voru 161 sjúklingur með langvinna ónæmisblóðflagnafæð. Samantekt öryggisupplýsinga úr þessum fjórum rannsóknnum tók til 128 sjúklinga sem voru útsettir fyrir avatrombopagi að miðgildi í 29 vikur.

Öryggi avatrombopags hjá börnum ≥ 1 til < 18 ára með viðvarandi eða langvinna blóðflagnafæð var metið í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu sem fól í sér 12 vikna tvíblindan grunnfasa og í kjölfarið valfrjálsan opinn framlengingarfasa þar sem sjúklingar gátu fengið avatrombopag í allt að 2 ár. Öryggisgögnin úr grunnfasanum tóku til 54 sjúklinga sem fengu avatrombopag í að miðgildi 12 vikur. Heildaröryggi hjá börnum sem fengu meðferð með avatrombopagi er sambærilegt við það sem fram kom hjá fullorðnum sjúklingum.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir staðalheiti, líffærum og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirleggjandi gögnum).

Rannsóknarþýði með langvinnan lifrarsjúkdóm

Líffæraflokkur (MedDRA-flokkun*)	Algengar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Blóð og eitlar		Blóðleysi	
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Æðar		Segamyndun í portæð	
Stoðkerfi og bandvefur		Beinverkir Vöðvaverkir	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta	Sóttthiti	

* Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar (MedDRA) útgáfa 19.1.

Rannsóknarþýði með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Líffæraflokkur MedDRA-flokkun*	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sjaldgæfar	Kýli, bláæðabólga með segamyndun ásamt sýklasótt, sýking í efri hluta öndunarfæra
Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)	Sjaldgæfar	Beinmergstrefjun
Blóð og eitlar	Algengar	Blóðflagnafæð, blóðleysi, miltisstækkun
	Sjaldgæfar	Hvítfrumnafjölgun
Ónæmiskerfi	Tíðni ekki þekkt	Ofnæmi
Efnaskipti og næring	Algengar	Blóðfituhækkun, minnkuð matarlyst
	Sjaldgæfar	Vessaþurrð, hækkun þríglýseríða í blóði, aukin matarlyst, járnskortur
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Skapsveiflur
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl, óþægindi í höfði, mígreni, náladofi
	Sjaldgæfar	Heilablóðfall, vitsmunaleg röskun, bragðtruflun, snertiskynsminnkun, skyntruflun, skammvinnt blóðþurrðarkast

Líffæraflokkur MedDRA-flokkun*	Tíðni	Aukaverkun
Augu	Sjaldgæfar	Óeðlileg tilfinning í auga, erting í auga, kláði í auga, þroti í auga, aukin táramyndun, óþægindi í augum, ljósfælni, stífla í sjónhimnuslagæð, þokusýn, sjónskerðing
Eyru og vöndarhús	Sjaldgæfar	Verkur í eyra, ofurheyrnarskerpa
Hjarta	Sjaldgæfar	Hjartadrep
Æðar	Algengar	Háþrýstingur
	Sjaldgæfar	Segamyndun í djúpum bláæðum, segamyndun í hóstarbláæð, æðaprenging
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar	Blóðnasir, mæði
	Sjaldgæfar	Blóðhósti, stíflað nef, lungnasegarek
Meltungarfæri	Algengar	Ógleði, niðurgangur, uppköst, verkir í efri hluta kviðar, vindverkir
	Sjaldgæfar	Óþægindi í kvið, þaninn kviður, verkir í neðri hluta kviðar, æðahnútar við endaparmsop og endaparm, hægðatregða, ropi, vélindabakflæði, tungusviði, gyllinæð, náladofi í munni, þroti í tungu, tunguröskun
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Segamyndun í portæð
Húð og undirhúð	Algengar	Útbrot, bólur, depilblæðing, kláði
	Sjaldgæfar	Skalli, þurr húð, flekkblæðing, ofsvitnun, litröskun, kláðaútbrot, húðblæðing, húðerting
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar	Liðverkir, bakverkir, verkir í útlimum, vöðvaverkir, stoðkerfisverkir
	Sjaldgæfar	Liðkvilli, óþægindi í útlimum, vöðvakippir, vöðvaslappleiki, stoðkerfisverkir í brjóstakassa
Nýru og þvægfæri	Sjaldgæfar	Blóðmiga
Æxlunarfæri og brjóst	Sjaldgæfar	Asatíðir, verkir í geirvörtum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta
	Algengar	Þröttleysi
	Sjaldgæfar	Óþægindi fyrir brjósti, svengd, verkir, þroti í útlimum
Rannsóknaniðurstöður	Algengar	Hækkaður blóðsykur, fjölgun blóðflagna**, lækkaður blóðsykur, hækkun þríglýseríða í blóði, hækkun laktatdehýdrógenasa í blóði, fækkun blóðflagna, hækkaður alanínámínótransferasi, hækkað gastrín í blóði
	Sjaldgæfar	hækkaður aspartatamínótransferasi, hækkaður blóðþrýstingur, óreglulegur hjartsláttur, hækkuð lifrarendím

* Læknisfræðileg orðabók fyrir lyfjaskráningar (MedDRA) útgáfa 19.1.

** Í klínísku rannsókninni hjá börnum var tilkynnt um blóðflagnafjölgun hjá einum sjúklingi í grunnfasa rannsóknarinnar og einum sjúklingi í opna framlengingarfasanum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Segarek

Í klínísku rannsóknunum ADAPT-1 og ADAPT-2 hjá sjúklingum með blóðflagnafæð og langvinnan lifrarsjúkdóm kom fram eitt tilvik segamyndunar í portæð sem tengdist meðferðinni hjá sjúklingi (n = 1/274 sjúklinga sem fengu avatrombopag) og greint var frá 14 dögum eftir að meðferð með Doptelet lauk. Þessi aukaverkun var metin sem ekki alvarleg.

Í samantekt á fjórum klínískum rannsóknum hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð varð vart við segarek hjá 7% (9/128) sjúklinga. Eina gerð segareks sem kom fram hjá fleiri en 1 sjúklingi var heilablóðfall sem kom fram hjá 1,6% (2/128). Hjá börnum með viðvarandi eða langvinna ónæmisblóðflagnafæð varð vart við tilvik segareks hjá 1,4% (1/73) sjúklinga sem fengu avatrombopag.

Blóðflagnafæð eftir að meðferð var hætt hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Í samantekt á 4 klínískum rannsóknum á sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð varð vart við skammvinna fækkun blóðflagna niður fyrir grunnildi eftir að meðferð var hætt hjá 8,6% (11/128) sjúklinga sem fengu meðferð með avatrombopagi.

Ofnæmisviðbrögð

Ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. kláði, útbrot, þroti í andliti og þroti í tungu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert sértækt móteitur er til við ofskömmun avatrombopags. Ef um ofskömmun er að ræða eða grunur leikur á ofskömmun skal hætta notkun Doptelet og fylgjast vel með blóðflagnafjölda þar sem avatrombopag eykur blóðflagnafjölda háð skömmum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Blæðingarlyf, önnur blæðingarlyf til altækrar notkunar (systemic hemostatics), ATC-flokkur: B02BX08

Verkunarháttur

Avatrombopag er trombópóetín (TPO) viðtakaörvi á litlu sameindaformi sem er virkur við inntöku. Hann örvar fjölgun og aðgreiningu blóðflöguförvera (e. megakaryocytes) í stofnfrumum blóðmyndandi frumna í beinmerg og veldur þannig aukinni framleiðslu blóðflagna. Avatrombopag keppir ekki við TPO um bindingu við TPO-viðtaka og hefur samverkun með TPO á blóðflögumyndun.

Verkun og öryggi

Klínískar rannsóknir á langvinnum lifrarsjúkdómi

Verkun og öryggi avatrombopags til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm og blóðflagnafjölda $< 50 \times 10^9/l$, sem fyrirhugað var að gengjust undir aðgerð, var rannsakað í tveimur fjölsetra, slembuðum, tvíblindum 3. stigs samanburðarrannsóknum með lyfleysu (ADAPT-1 og ADAPT-2) sem hannaðar voru á nákvæmlega sama máta. Í hvorri rannsókn var sjúklingum skipt í hóp sem hafði lág upphafsgildi blóðflagna ($< 40 \times 10^9/l$) eða hóp sem hafði há upphafsgildi blóðflagna (≥ 40 til $50 \times 10^9/l$), með hliðsjón af blóðflagnagildum í upphafi. Sjúklingum var síðan slembiraðað í hlutfallinu 2:1 til að fá annaðhvort avatrombopag eða lyfleysu.

Sjúklingar í hópnum sem var með lág upphafsgildi blóðflagna fengu 60 mg af avatrombopagi eða samsvarandi lyfleysu einu sinni á sólarhring í 5 daga, og sjúklingar í hópnum sem var með há upphafsgildi blóðflagna fengu 40 mg af avatrombopagi eða samsvarandi lyfleysu einu sinni á sólarhring í 5 daga. Sjúklingar áttu að gangast undir aðgerð (aðgerðir með litla blæðingarhættu, svo sem holspeglun og ristilspeglun (60,8%); aðgerðir þar sem blæðingarhætta er í meðallagi, svo sem vefjasýnataka úr lifur og æðastíflun með lyfjum (e. chemoembolization) við lifrarfrumukrabbameini (17,2%); eða aðgerðir með mikla blæðingarhættu, svo sem tannaðgerðir og rafbrennslu (radiofrequency ablation) (22,1%)) 5 til 8 dögum eftir síðasta meðferðarskammt. Samsetning sjúklingahópanna með lág og há upphafsgildi blóðflagna var svipuð, nánar tiltekið voru 66% karlkyns og 35% kvenkyns og miðgildi aldurs var 58 ár. 61% þátttakenda voru hvítir, 34% af asískum uppruna og 3% þeldökkir. Alls voru 24,8% sjúklinga ≥ 65 ára, 4,6% ≥ 75 ára og 1 sjúklingur (0,2%) var ≥ 85 ára. MELD-stig sjúklinga voru < 10 (37,5%), 10 til 14 (46,3%) og > 14 til < 24 (16,2%) og voru sjúklingar í flokki A (56,4%), B (38,1%) og C (5,6%) samkvæmt Child-Turcotte-Pugh.

Í ADAPT-1 var samtals 231 sjúklingi slembiraðað; 149 sjúklingum í avatrombopag-hópin og 82 sjúklingum í lyfleysuhópin. Í hópnum sem var með lág upphafsgildi blóðflagna var meðalupphafsgildi blóðflagna hjá hópnum sem fékk avatrombopag $31,1 \times 10^9/l$ og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalupphafsgildi blóðflagna $30,7 \times 10^9/l$. Í hópnum sem var með há upphafsgildi blóðflagna var meðalupphafsgildi blóðflagna hjá hópnum sem fékk avatrombopag $44,3 \times 10^9/l$ og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalupphafsgildi blóðflagna $44,9 \times 10^9/l$.

Í ADAPT-2 var samtals 204 sjúklingum slembiraðað; 128 sjúklingum í avatrombopag-hópin og 76 sjúklingum í lyfleysuhópin. Í hópnum sem var með lág upphafsgildi blóðflagna var meðalupphafsgildi blóðflagna hjá hópnum sem fékk avatrombopag $32,7 \times 10^9/l$ og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalupphafsgildi blóðflagna $32,5 \times 10^9/l$. Í hópnum sem var með há upphafsgildi blóðflagna var meðalupphafsgildi blóðflagna hjá hópnum sem fékk avatrombopag $44,3 \times 10^9/l$ og hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu var meðalupphafsgildi blóðflagna $44,5 \times 10^9/l$.

Þeir sjúklingar sem þurftu hvorki á blóðflagnagjöf að halda né annarri úrlausnarmeðferð vegna blæðingar eftir slembiröðun og í allt að 7 daga eftir aðgerð voru skilgreindir sem sjúklingar sem svöruðu meðferð. Niðurstöður eru sýndar í töflu 5.

Tafla 5: Niðurstöður varðandi verkun, flokkaðar eftir upphafsgildum blóðflagna og meðferðarhóp – ADAPT-1 og ADAPT-2

Hópur með lág upphafsgildi blóðflagna (< 40 × 10 ⁹ /l)				
Flokkur	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Lyfleysa (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Lyfleysa (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Hlutfall þátttakenda sem ekki þarfnaðist blóðflagnagjafar eða annarrar úrlausnarmeðferðar vegna blæðingar				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð 95% öryggisbil ^a	23% (11; 35)	66% (56; 75)	35% (21; 49)	69% (58; 79)
P-gildi ^b	< 0,0001		0,0006	
Hlutfall einstaklinga sem náðu blóðflagnafjölda ≥ 50 × 10 ⁹ /l á aðgerðardegi				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð 95% öryggisbil ^a	4% (0; 10)	69% (59; 79)	7% (0; 15)	67% (56; 78)
P-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Breyting á blóðflagnagildum frá upphafsgildum til aðgerðardags				
Meðaltal (staðalfrávik) × 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Miðgildi × 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
P-gildi ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Há upphafsgildi blóðflagna (≥ 40 til < 50 × 10 ⁹ /l)				
Flokkur	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Lyfleysa (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Lyfleysa (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Hlutfall þátttakenda sem ekki þarfnaðist blóðflagnagjafar eða annarrar úrlausnarmeðferðar vegna blæðingar				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð 95% öryggisbil ^a	38% (22; 55)	88% (80; 96)	33% (17; 49)	88% (80; 96)
P-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Hlutfall einstaklinga sem náðu blóðflagnafjölda ≥ 50 × 10 ⁹ /l á aðgerðardegi				
Sjúklingar sem svöruðu meðferð 95% öryggisbil ^a	21% (7; 34)	88% (80; 96)	39% (23; 56)	93% (87; 100)
P-gildi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Breyting á blóðflagnagildum frá upphafsgildum til aðgerðardags				
Meðaltal (staðalfrávik) × 10 ⁹ /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Miðgildi × 10 ⁹ /l	0,0	33,0	3,3	41,3
P-gildi ^c	< 0,0001		< 0,0001	

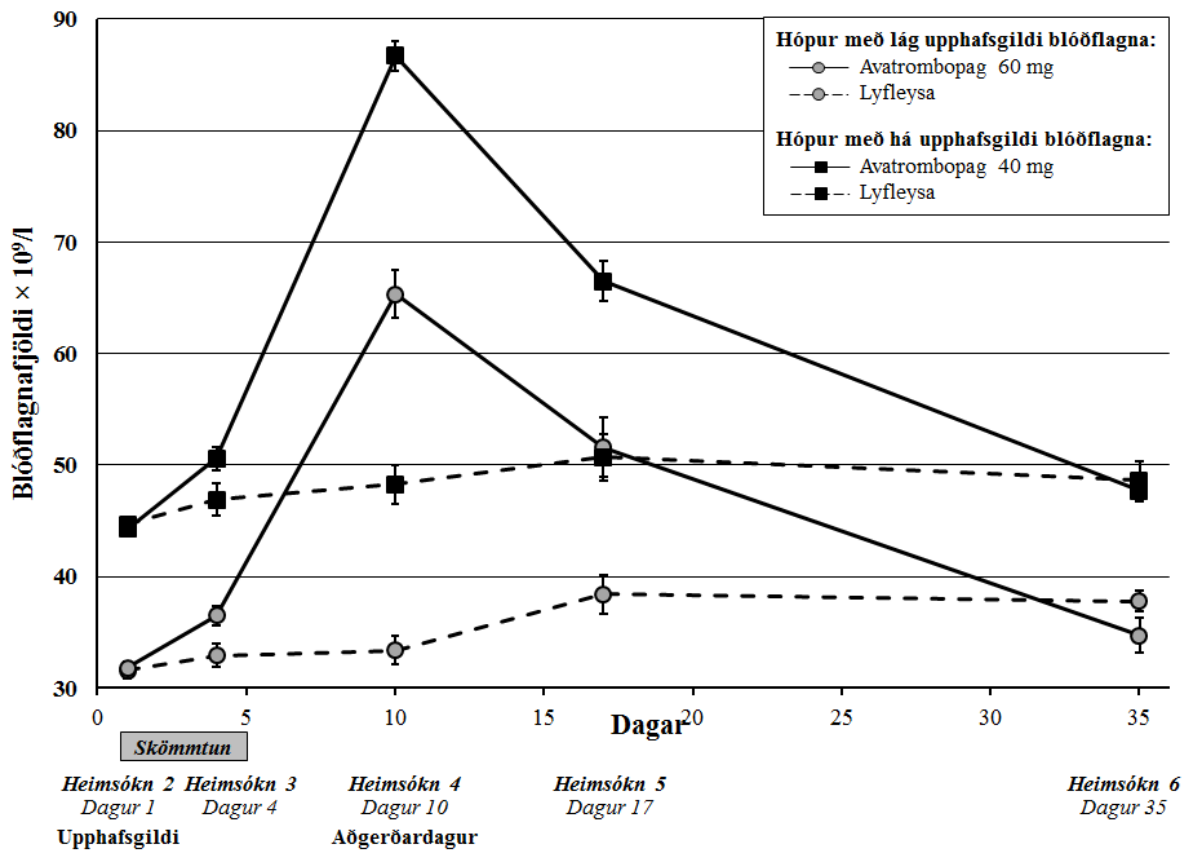
a Tvíhliða 95% öryggisbil byggt á hefðbundinni nálgun.

b Cochran-Mantel-Haenszel próf.

c Wilcoxon próf á summum sætistalna.

Mæld aukning á fjölda blóðflagna kom fram í báðum avatrombopag-hópunum. Þessi aukning hófst á 4. degi eftir fyrsta skammt, náði hámarki á degi 10-13 og gildi voru á ný komin nálægt upphafsgildum á degi 35 (mynd 1). Meðalfjöldi blóðflagna hélst yfir eða jafnt og $50 \times 10^9/l$ á degi 17 (heimsókn 5).

Mynd 1: Meðalfjöldi blóðflagna (+/- staðalvilla) settur fram eftir dagafjölda frá fyrsta skammti, flokkað eftir upphafsgildum blóðflagna og meðferðarhóp - samantekin gögn úr ADAPT-1 og ADAPT-2



Verkun avatrombopags var svipuð hjá ólíkum undirhópum í samanteknu 3 stigs rannsóknunum (ADAPT-1 og ADAPT-2). Hlutfall þátttakenda sem ekki þarfnadist blóðflagnagjafir eða annarrar úrlausnarmeðferðar vegna blæðingar var almennt svipað hjá ólíkum undirhópum.

Rannsóknir á langvinnri ónæmisblóðflagnafæð

Verkun Doptelet hjá fullorðnum sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð var metin í tvíblindri, slembiraðaðri, fjölsetra 3. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (rannsókn 302). Sjúklingarnir höfðu áður fengið eina eða fleiri meðferðir við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð, voru með meðalhluftfall hvað varðar skimun og með grunnigildi blóðflagnafjölda $< 30 \times 10^9/l$. Sjúklingunum var lagskipt á miðlægan hátt eftir því hvort þeir höfðu gengist undir miltisnám, eftir grunnigildi blóðflagnafjölda (≤ 15 eða $> 15 \times 10^9/l$) og eftir notkun samhliða lyfja við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð, auk þess sem þeim var síðan slembiraðað (2:1) til að fá annað hvort avatrombopag eða lyfleysu í 6 mánuði. Sjúklingar fengu upphafsskammt sem nam 20 mg einu sinni á dag og síðan voru skammtar títraðir byggt á blóðflagnasvörun.

Auk þess gátu sjúklingar minnkað smátt og smátt notkun samhliða lyfja við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð og fengið úrlausnarmeðferðir samkvæmt staðlaðri umönnun á viðkomandi stað. Meira en helmingur allra sjúklinga í hverjum meðferðarhópi hafði áður fengið ≥ 3 meðferðir við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð og 29% sjúklinga sem fengu lyfleysu og 34% sjúklinga sem fengu avatrombopag höfðu áður gengist undir miltisnám.

Fjörutíu og níu sjúklingum var slembiraðað, þar af fengu 32 avatrombopag og 17 lyfleysu, með svipuð meðalgildi [SD] blóðflagnafjölda í meðferðarhópnum 2 ($14,1 [8,6] \times 10^9/l$ og $12,7 [7,8] \times 10^9/l$, í þessari röð). Miðgildi aldurs var 44 ár, 63% voru kvenkyns og 94% voru hvítir, 4% asískir og 2% svartir. Alls voru 8,2% sjúklinga ≥ 65 ára og engir sjúklingar voru ≥ 75 ára. Miðgildi lengdar útsetningar var 26 vikur hjá sjúklingum sem fengu avatrombopag og 6 vikur hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Aðalverkunarniðurstöður rannsóknarinnar voru samanlagður fjöldi vikna þar sem blóðflagnafjöldi var $\geq 50 \times 10^9/l$ meðan á 6 mánaða meðferðartímabili stóð án úrlausnarmeðferðar. Hjá sjúklingum sem fengu avatrombopag hélst blóðflagnafjöldi lengur sem nam $\geq 50 \times 10^9/l$ án úrlausnarmeðferðar en hjá þeim sem fengu lyfleysu (að miðgildi 12,4 [0; 25] samanborið við 0 [0; 2] vikur, í þessari röð, $p < 0,0001$) (sjá töflu 6).

Tafla 6: Samanlagður fjöldi vikna þar sem blóðflagnasvörun kom fram – rannsókn 302

Aðalverkunarniðurstöður	Avatrombopag (n = 32)	Lyfleysa (n = 17)
Samanlagður fjöldi vikna þar sem blóðflagnasvörun kom fram*		
Meðaltal (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Miðgildi	12,4	0,0
Lágmark, hámark	0; 25	0; 2
p-gildi á Wilcoxon prófi á summum sætistalna	< 0,0001	

* Samanlagður fjöldi vikna þar sem blóðflagnasvörun kom fram er skilgreindur sem heildarfjöldi vikna þar sem blóðflagnafjöldi var $\geq 50 \times 10^9/l$ við 6 mánaða meðferð án úrlausnarmeðferðar.

Auk þess var stærri hluti sjúklinga í meðferðarhópnum sem fékk avatrombopag með blóðflagnafjölda sem nam $\geq 50 \times 10^9/l$ á 8. degi samanborið við lyfleysu (21/32; 66% samanborið við 0/17; 0,0%, í þessari röð; 95% CI (47; 86); $p < 0,0001$). Þótt fáir sjúklinga fengju samhliða lyf við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð við grunnildi dró meira úr notkun samhliða lyfja við langvinnri ónæmisblóðflagnafæð eftir grunnildi hjá sjúklingum í meðferðarhópnum sem fékk avatrombopag samanborið við lyfleysu (5/15; 33% samanborið við 0/7; 0,0%, í þessari röð; 95% CI (12; 62); $p = 0,1348$).

Rannsókn á viðvarandi eða langvinnri ónæmisblóðflagnafæð hjá börnum

Verkun Doptelet var metin hjá börnum ≥ 1 til < 18 ára með viðvarandi eða langvinna ónæmisblóðflagnafæð í slembiraðaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu. Tólf vikna slembiröðuðum meðferðarfasa (grunnfasa) var fylgt eftir með valfrjálsum framlengingarfasa þar sem allir sjúklingar fengu avatrombopag.

Sjúklingar þurftu að hafa verið með greiningu á frumkominni, langvinnri ónæmisblóðflagnafæð í ≥ 6 mánuði og sýnt ófullnægjandi svörun við að minnsta kosti einni fyrri meðferð. Í rannsókninni tóku 75 sjúklingar þátt sem var slembiraðað þar sem 3 sjúklingar fengu avatrombopag á móti einum sem fékk lyfleysu (3:1) í 3 aldurshópum: ≥ 12 til < 18 ára ($n = 29$); ≥ 6 til < 12 ára ($n = 28$); og ≥ 1 til < 6 ára ($n = 18$).

Aðalendapunkturinn var varanleg blóðflagnasvörun, skilgreind sem hlutfall sjúklinga sem náði að minnsta kosti 6 af 8 mælingum á vikulegum blóðflagnafjölda $\geq 50 \times 10^9/l$ á síðustu 8 vikum 12 vikna meðferðartímabilsins í grunnfasanum án bráðalyfja.

Annar aðalendapunkturinn (greindur sem aukaendapunktur) var blóðflagnasvörun, skilgreind sem hlutfall þátttakenda sem náði að minnsta kosti 2 samfelldum blóðflagnamælingum $\geq 50 \times 10^9/l$ í grunnfasanum án bráðalyfja.

Tafla 7: Varanleg blóðflagnasvörun og blóðflagnasvörun - 3. stigs rannsókn hjá börnum með viðvarandi eða langvinna ónæmisblóðflagnafæð

Endapunktur	Avatrombopag (n = 54)	Lyfleysa (n = 21)
Varanleg blóðflagnasvörun, n% (aðal)		
Já	15 (27,8)	0
Nei	39 (72,2)	21 (100,0)
Munur á hlutfalli (avatrombopag – lyfleysa) (95% öryggisbil)	27,8 (15,8; 39,7)	
Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag samanborið við lyfleysu) p-gildi	p = 0,0077 ^a	
Blóðflagnasvörun, n% (annar aðal)		
Já	44 (81,5)	0
Nei	10 (18,5)	21 (100,0)
Munur á hlutfalli (avatrombopag – lyfleysa) (95% öryggisbil)	81,5 (71,1; 91,8)	
Cochran-Mantel-Haenszel (avatrombopag samanborið við lyfleysu) p-gildi	p < 0,0001 ^a	

^a Stendur fyrir p-gildi úr Fishers Exact prófinu, sem var notað í stað Cochran-Mantel-Haenszel prófsins vegna lítills fjölda svarenda í hópnum.

Athugið: Cochran-Mantel-Haenszel prófið er leiðrétt fyrir aldurshópi og upphafs fjölda blóðflagna.

Hlutfall þátttakenda sem þurftu á bráðameðferð að halda var marktækt lægra (p = 0,0008) í avatrombopag hópnum (7,4%) heldur en í lyfleysuhópnum (42,9%).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Doptelet hjá öllum undirhópum barna með blóðflagnafæð sem rekja má til lifrarsjúkdóms (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Tímasnið plasmabéttni í kjölfar inntöku avatrombopags einkenndust af stuttum biðtíma (0,5-0,75 klukkustundir), með hámarksútsetningu 6-8 klukkustundum eftir inntöku. Í fjölskammta lyfjahvarfarannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum var jafnvægi náð á degi 5 frá upphafi skömmtunar. Opin, slembuð samhliða víxlrannsókn var gerð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum til að meta áhrif fæðu með háu fituinnihaldi og fæðu með lágu fituinnihaldi á aðgengi og lyfjahvarfafræðilegan breytileika avatrombopags. Hvort sem lyfið var tekið með fituríkri eða fitusnauðri fæðu hafði það engin klínískt mikilvæg áhrif á þéttni (C_{max}) eða umfang (AUC) útsetningar fyrir avatrombopagi. Hins vegar var marktæk minnkun (um það bil 50%) á breytileika AUC og C_{max} , bæði milli þátttakenda og hjá sama þátttakanda, þegar lyfið var gefið með mat (sjá kafla 4.2 og 4.5).

Milliverkanir við mat

Notkun avatrombopags samhliða annaðhvort fituríkri eða fitusnauðri máltíð leiddi ekki til klínískt mikilvægra breytinga á hraða eða umfangi frásogs avatrombopags. Hins vegar kom í ljós að notkun avatrombopags með máltíð, hvort sem hún var fiturík eða fitusnauð, dró úr lyfjahvarfafræðilegum breytileika avatrombopags um um það bil 50%, bæði milli þátttakenda og hjá sama þátttakanda. Því er mælt með að taka avatrombopag með mat (sjá kafla 4.2).

Dreifing

In vitro rannsóknir benda til þess að avatrombopag bindist plasmapróteinum úr mönnum í miklum mæli (> 96%). Dreifingarrúmmál avatrombopags hjá sjúklingum með blóðflagnafæð og langvinnan lifrarsjúkdóm, byggt á lyfjahvarfagreiningu á þýði, er um það bil 180 l, og dreifingarrúmmál hjá sjúklingum með langvinna ónæmisblóðflagnafæð er um það bil 235 l, sem gefur til kynna að avatrombopag dreifist vel.

Umbrot

Oxunarumbrot avatrombopags fara aðallega fram fyrir tilstilli CYP2C9 og CYP3A4. Avatrombopag er hvarfefni fyrir p-glýkóprótein (P-gp) miðlaða flutningsferju, þó er ekki búist við klínískt mikilvægri breytingu á aukningu blóðflagna þegar avatrombopag er gefið samhliða öflugum P-gp-hemli. Byggt á *in vitro* rannsóknum er ekki gert ráð fyrir að önnur flutningsprótein (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 og OAT3) gegni mikilvægu hlutverki við dreifingu og brotthvarf avatrombopags.

Tafla 8: Lyfjamilliverkanir: Breytingar á lyfjahvarfafraði avatrombopags þegar annað lyf er gefið samhliða

Lyf sem gefið er samhliða*	Hlutfall margfeldismeðaltals [90% öryggisbil] lyfjahvarfa avatrombopags með/án lyfs sem gefið er samhliða (engin áhrif = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Öflugur CYP3A-hemill		
Ítrakónazól	1,37 (1,10; 1,72)	1,07 (0,86; 1,35)
Meðalöflugur CYP3A- og CYP2C9-hemill		
Flúkónazól	2,16 (1,71; 2,72)	1,17 (0,96; 1,42)
Meðalöflugur CYP2C9-örvi og öflugur CYP3A-örvi		
Rífampín	0,57 (0,47; 0,62)	1,04 (0,88; 1,23)
P-gp-hemill		
Cýklósporín	0,83 (0,65; 1,04)	0,66 (0,54; 0,82)
P-gp-hemill og meðalöflugur CYP3A-hemill		
Verapamíl	1,61 (1,21; 2,15)	1,26 (0,96; 1,66)

* við jafnvægi, nema cýklósporín sem var gefið sem stakur skammtur

Áhrif avatrombopags

Avatrombopag hamlar ekki CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 né CYP3A. Það örvar ekki CYP1A, CYP2B6, CYP2C né CYP3A, og er vægur örvi fyrir CYP2C8 og CYP2C9 *in vitro*.

In vitro hamlar avatrombopag flutningspróteinunum OAT1, OAT3 og BCRP, en ekki OATP1B1, OATP1B3 eða OCT2.

Áhrif flutningspróteina

Avatrombopag er hvarfefni flutninga sem miðlað er með P-glýkópróteini (P-gp) (sjá töflu 8). Avatrombopag er ekki hvarfefni fyrir OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 eða OAT3.

Brotthvarf

Avatromboprag skilst að mestu leyti út með hægðum. Eftir að heilbrigðum þátttakendum hafði verið gefinn stakur 20 mg ¹⁴C-avatrombopag skammtur fundust 88% af skammtinum í hægðum og 6% í þvagi. Af þessum 88% lyfjatengdra efna sem fundust í hægðum voru 77% skilgreind sem óbreytt lyf (34%) og 4-hýdroxý umbrotsefni (44%). Engin umbrotsefni avatrombopags greindust í plasma.

Meðalhelmingunartími brotthvarfs (%CV) avatrombopags í plasma er um 19 klst. (19%). Meðalúthreinsun (% CV) avatrombopags er áætluð 6,9 l/klst. (29%).

Línulegt samband

Avatrombopag sýndi fram á skammtaháð lyfjahvörf eftir stakan skammt frá 10 mg (0,5 sinnum lægsti samþykkti skammtur) upp í 80 mg (1,3 sinnum hæsti ráðlagði skammtur).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Lyfjahvarfagreining á plasmabéttni avatrombopags í klínískum rannsóknum á þýði með heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með blóðflagnafæð vegna langvinns lifrarsjúkdóms eða hjá heilbrigðum einstaklingum og hjá sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæð, þar sem 11% (84/787) og 4% (24/577) af rannsóknarþýðinu ≥ 65 ára voru tekin með, í þessari röð, benti til þess að aldur hafi ekki áhrif á útsetningu avatrombopags (sjá kafla 4.2).

Kynstofnar eða -þættir

Lyfjahvarfagreining á plasmabéttni avatrombopags í klínískum rannsóknum á þýði með heilbrigðum einstaklingum, hjá sjúklingum með blóðflagnafæð vegna langvinns lifrarsjúkdóms og hjá sjúklingum með ónæmisblóðflagnafæð gaf til kynna að útsetning avatrombopags er svipuð hjá ólíkum kynþáttum sem tóku þátt í rannsókninni.

Skert nýrnastarfsemi

Rannsóknir hjá mönnum sýndu fram á að nýrun eru ekki helsta brotthvarfsleiðin fyrir óbreytt avatrombopag eða umbrotsefni þess. Byggt á þekktu umbrotsferli avatrombopags og þeirri staðreynd að aðeins 6% af skammtinum skiljast út í þvagi er talið líklegt að áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf avatrombopags séu hverfandi (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Lyfjahvarfagreining á avatrombopagi á þýði með heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með blóðflagnafæð af völdum langvinns lifrarsjúkdóms gaf til kynna svipaða útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum og einstaklingum með vægt og miðlungs skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCL} \geq 30$ ml/mín., Cockcroft-Gault).

Lyfjahvörf og lyfhrif avatrombopags hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi ($\text{CrCL} < 30$ ml/mín., Cockcroft-Gault), þ.m.t. hjá sjúklingum sem þurfa á blóðskilun að halda.

Skert lifrastarfsemi

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var útsetning avatrombopags í plasma metin hjá sjúklingum með væga til miðlungs skerta lifrastarfsemi út frá líkani fyrir lifrarsjúkdóma á lokastigi (e. Model for End-Stage Liver Disease (MELD)) með viðkomandi stigagjöf og með Child-Turcotte-Pugh-stigum. Ekki kom fram neinn munur á útsetningu avatrombopags milli sjúklinga með Child-Turcotte-Pugh-stig (bil = 5 til 12) eða MELD-stig (bil = 4 til 23) og heilbrigðra einstaklinga sem hafði klíníska þýðingu. Útsetning avatrombopags í plasma var sambærileg hjá sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm sem rekja má til veirulifrarbólgu ($n = 242$), fitulífur sem ekki er af völdum áfengisneyslu ($n = 45$) og lifrarsjúkdóm af völdum áfengisneyslu ($n = 49$) í 3. stigs lykilrannsóknum.

Hún var einnig sambærileg við útsetningu hjá heilbrigðum einstaklingum ($n = 391$). Sökum þess hve takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir skal aðeins nota avatrombopag hjá sjúklingum í Child-Pugh flokki C ef talið er að ætlaður ávinningur vegi þyngra en ætluð áhætta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Avatrombopag örvar ekki blóðflagnamyndun hjá músum, rottum, öpum eða hundum vegna sérstakrar TPO-viðtakasértækni. Þar af leiðandi lýsa niðurstöður úr þessum dýrarannsóknnum ekki að öllu leyti mögulegum aukaverkunum sem tengjast blóðflagnafjölgun af völdum avatrombopags hjá mönnum.

Í forklínískum rannsóknum komu eiturverkanir einungis fram við skömmtnu sem talin er vera það langt yfir hámarksskömmtnu fyrir menn að litlu skipti fyrir klínísku notkun. Helsta eiturverkun avatrombopags í lykilrannsóknum með endurteknum skömmtnu var á maga við stóra skammta með fullnægjandi öryggismörk í samanburði við útsetningu af ráðlögðum hámarksskammti fyrir menn; þessi áhrif gengu til baka, einnig í rannsóknum á langvinnu eiturverkunum.

Krabbameinsmyndun

Í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá músum og rottum komu fram magaæxli (krabbalíki) í taugainnkirtlafrumum (garnakrómlíkar frumur) (e. enterochromaffin-like cell, ECL cell) við stóra skammta. Krabbalíki í maga voru talin vera líklega af völdum langvarandi gastrínhækkunar í blóði sem kom fram í rannsóknum á eiturverkunum. Almenn er talið að lítil hætta sé á krabbalíki í maga sem koma fram hjá nagdýrum og tengjast gastrínhækkun og að það hafi takmarkað gildi fyrir menn.

Avatrombopag hafði ekki stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófi á bakteríuvíxlandi stökkbreytingum (Ames), olli ekki litningabrenslun í *in vitro* litningabreytingaprófi á eitilfrumum úr mönnum og olli ekki litningabrenslun í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg úr rottum.

Dýrarannsóknir á eiturverkunum og/eða lyfhrifum

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta sem stóðu í fjórar vikur eða lengur komu fram magasár sem tengdust meðferðinni hjá músum, rottum og cynomolgus-öpum. Hjá þessum tegundum var gjöf avatrombopags tengd við vefjafræðilegar breytingar í slímhúð magaveggs og magakirtlum sem einkenndist af hrörnun kirtilþekju ásamt fækkun þroskaðra saltsýrufrumna. Þessi áhrif voru ekki tengd við bólgusvörun eða neinar vísbendingar um fleiður- eða sáramyndun. Alvarleiki magasára var háður skammti og tímalengd gjafar avatrombopags og þau sýndu greinilega tilhneigingu til að vera afturkræf á batatímabilinu. Útsetning (AUC) við skammta þar sem engin magasár komu fram hjá öllum tegundum var þrefalt til 33 sinnum hærri en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn (MRHD).

Eiturverkun á æxlun og þroska

Avatrombopag hafði hvorki áhrif á frjósemi eða snemmbroska fósturvísa hjá karlkyns rottum við útsetningu sem var 22 sinnum hærri en AUC-gildin sem komu fram hjá sjúklingum við ráðlagða skammtinn 60 mg einu sinni á sólarhring, né hjá kvenkyns rottum við útsetningu sem var 114 sinnum hærri.

Útskilnaður í mjólk

Avatrombopag var til staðar í móðurmjólk hjá rottum eftir gjöf á geislamerktu avatrombopagi til inntöku. Lyfjahvarfabreytur avatrombopags í mjólk voru svipaðar og í plasma með hlutfall útsetningar sem tengdist geislavirkni avatrombopags (mjólk á móti plasma) sem var 0,94.

Rannsóknir á ungum dýrum

Í 10 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá ungum rottum var avatrombopag gefið í skömmtum á bilinu frá 20 til 300 mg/kg/dag. Ekki varð vart við nein dauðsföll eða klínísk teikn í tengslum við rannsóknarlyfið við skammta allt að 300 mg/kg/dag. Í maga varð vart við skammtaháða hrörnun, endurmyndandi vefjaauka og rýrnun í kirtilþekju við 100 og 300 mg/kg/dag; útsetning við 100 mg/kg/dag hjá karlkyns rottum var 14 sinnum AUC gildi hjá sjúklingum við hámarks ráðlagðan skammt sem nam 60 mg einu sinni á dag. Avatrombopag olli ekki breytingum í maga hjá ungum karlkyns rottum við útsetningu sem var 7 sinnum AUC gildi hjá sjúklingum við hámarks ráðlagðan skammt sem nam 60 mg einu sinni á dag. Einnig varð vart við hækkað nýgengi staðbundinnar steinefnaútfellingar í nýrum hjá kvendýrum við 300 mg/kg/dag (útsetning hjá kvenkyns rottum var 50 sinnum útsetning hjá mönnum byggt á AUC gildi við skammt sem nam 60 mg einu sinni á dag).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni

Laktósaeinhýdrat
Örkristallaður sellulósi (E460(i))
Krospóvídón af gerð B (E1202)
Vatnsfrí kísilkvoða (E551)
Magnesíumsterat (E470b)

Filmuhúð

Pólý(vínýlalkóhól) (E1203)
Talkúm (E553b)
Makrógól 3350 (E1521)
Títantvíoxíð (E171)
Járnoxíð, gult (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynna (álfilma með pólýamíð- og pólývínýlklóríðlagi og þynnu úr áli og pólýetýlenterepalati sem þrýsta má í gegnum) inniheldur annaðhvort 10 eða 15 filmuhúðaðar töflur. Hver askja inniheldur eina þynnu með 10 eða 15 filmuhúðuðum töflum eða tvær þynnur með 15 filmuhúðuðum töflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 20. júní 2019
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 09. febrúar 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Svíþjóð

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytingar á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Doptelet 20 mg filmuhúðaðar töflur
avatrombopag

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur avatrombopag maleat sem samsvarar 20 mg af avatrombopagi.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur laktósa. Lesið fylgiseðilinn til að fá frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Filmuhúðuð tafla

10 filmuhúðaðar töflur

15 filmuhúðaðar töflur

30 filmuhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Doptelet 20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Doptelet 20 mg töflur
avatrombopag

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Doptelet 20 mg filmuhúðaðar töflur avatrombopag

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Doptelet og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Doptelet
3. Hvernig nota á Doptelet
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Doptelet
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Doptelet og við hverju það er notað

Doptelet inniheldur virkt efni sem kallast avatrombopag. Það tilheyrir lyfjaflokki sem kallast trombóþetín viðtakaörvar.

Doptelet er notað hjá fullorðnum með langvarandi lifrarsjúkdóm til að meðhöndla of lág blóðflagnagildi (kallað blóðflagnafæð) áður en gerð er lækniáðgerð þar sem til staðar er hættu á blæðingum.

Doptelet er notað til að meðhöndla fullorðna með lágan blóðflagnafjölda af völdum frumkominnar ónæmisblóðflagnafæðar þegar fyrri meðferð við ónæmisblóðflagnafæð (svo sem með barksterum eða ónæmisglóbúlínum) hefur ekki tekist sem skyldi.

Doptelet hjálpar til við að auka blóðflagnafjölda í blóðinu. Blóðflögur eru frumur í blóðinu sem hjálpa blóðinu að storkna og draga þannig úr blæðingu eða koma í veg fyrir hana.

2. Áður en byrjað er að nota Doptelet

Ekki má nota Doptelet

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir avatrombopagi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6). Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Doptelet er notað.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Doptelet er notað ef:

- þú ert í hættu á að fá blóðtappa í bláæðar eða slagæðar, eða ef fjölskyldumeðlimir þínir hafa fengið blóðtappa
- þú ert með annan blóðsjúkdóm sem kallast mergrangvöxtur. Mergrangvöxtur getur versnað við töku Doptelet.

Þú gætir verið í **meiri hættu á að fá blóðtappa** með hækkandi aldri eða:

- ef þú hefur þurft að vera rúmliggjandi um lengri tíma
- ef þú ert með krabbamein
- ef þú tekur getnaðarvarnartöflur eða ert að fá uppbótarmeðferð með hormónum
- ef þú hefur nýlega farið í skurðaðgerð eða fengið áverka
- ef þú ert í mikilli ofþyngd
- ef þú reykir
- ef þú ert með langvinnan og langt genginn lifrarsjúkdóm.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Doptelet.

Blóðrannsóknir til að telja blóðflögur

Ef þú hættir töku Doptelet er líklegt að blóðflagnafjöldinn lækki og verði sá sami og fyrir meðferðina eða lægri, auk þess sem hætta er á blæðingu. Þetta getur gerst á nokkrum dögum. Haft verður eftirlit með blóðflagnafjöldanum og lækningin mun ræða viðeigandi varúðarráðstafanir við þig.

Próf til að rannsaka beinmerg

Hjá einstaklingum með beinmergskvilla geta lyf á borð við Doptelet gert kvillann verri. Teikn um beinmergsbreytingar geta komið fram sem óeðlilegar niðurstöður blóðrannsóknna. Einnig er hugsanlegt að lækningin framkvæmi próf til að prófa beinmergin beint meðan á meðferð stendur með Doptelet.

Börn og unglingar

Ekki má gefa þeim sem eru yngri en 18 ára Doptelet. Öryggi og verkun lyfsins hjá þessum aldurshópi er ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Doptelet

Látið lækningu eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Ef þú tekur önnur lyf við ónæmisblóðflagnafæð þarftu hugsanlega að taka lægri skammt af þeim eða hætta töku þeirra meðan á töku Doptelet stendur.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Barnshafandi konur og konur sem geta orðið þungaðar sem ekki nota getnaðarvarnir ættu ekki að taka Doptelet.

Ef þú ert með barn á brjósti skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú tekur Doptelet. Lyfið berst í brjóstamjól. Lækningin mun hjálpa þér að ákveða hvort ávinningur af brjóstagjöf vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir barnið þitt meðan þú ert með barn á brjósti.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við því að Doptelet hafi áhrif á hæfni til að aka, hjóla, nota verkfæri eða stjórna vélum.

Doptelet inniheldur mjólkursykur/laktósa

Doptelet inniheldur mjólkursykur/laktósa (sykurtegund). Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Doptelet

Notið lyfið alltaf eins og lækningin eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ef þú ert með langvinnan lifrarsjúkdóm og lágan blóðflagnafjölda ættir þú að fara í aðgerðina 5 til 8 dögum eftir síðasta skammt af Doptelet.

Ef þú ert með langvinna ónæmisblóðflagnafæð mun lækinn segja þér hversu mikið þú skulir taka af Doptelet og hversu oft.

Hve mikið á að taka

Ef þú ert með langvinna lifrarsjúkdóm og átt að fara í inngripsaðgerð

- Doptelet kemur í 20 mg töflum. Venjulegur ráðlagður skammtur er annaðhvort 40 mg (2 töflur) eða 60 mg (3 töflur) daglega í 5 daga í röð.
- Skammturinn sem þú átt að taka fer eftir blóðflagnagildum þínum.
- Lækinn eða lyfjafræðingur mun segja þér hve margar töflur þú átt að taka og hvenær þú átt að taka þær.

Ef þú ert með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

- Ráðlagður upphafsskammtur er venjulega 20 mg (1 tafla) á dag. Ef þú tekur tiltekin önnur lyf getur verið að upphafsskammturinn verði annar.
- Lækinn eða lyfjafræðingur mun segja þér hve margar töflur þú átt að taka og hvenær þú átt að taka þær.
- Lækinn mun fylgjast reglulega með blóðflagnafjölda þínum og aðlaga skammtinn eftir þörfum.

Hvernig á að taka þetta lyf

- Gleypu töflurnar heilar og taktu þær með mat á sama tíma dagsins þá daga sem þú tekur Doptelet.

Ef þú ert með langvinna lifrarsjúkdóm og lágan blóðflagnafjölda

- Byrjaðu að taka Doptelet 10 til 13 dögum fyrir fyrirhugaða læknaðgerð.
- Lækinn eða lyfjafræðingur mun segja þér hve margar töflur þú átt að taka og hvenær þú átt að taka þær.

Ef þú ert með langvinna ónæmisblóðflagnafæð

- Lækinn eða lyfjafræðingur mun segja þér hve margar töflur þú átt að taka og hvenær þú átt að taka þær.

Ef tekinn er stærri skammtur af Doptelet en mælt er fyrir um

- Leitaðu tafarlaust til læknis eða lyfjafræðings.

Ef gleymist að taka Doptelet

- Taktu skammtinn sem gleymdist strax og þú manst eftir því, og taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Doptelet

Taktu Doptelet eins lengi og lækinn segir þér. Ekki hætta að taka Doptelet nema lækinn gefi þér fyrirmæli um það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú færð einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum.

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við meðferð með Doptelet hjá fullorðnum sjúklingum með langvinnan lifrarsjúkdóm:

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þreytutilfinning

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- lítill fjöldi rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- blóðtappi í portæð (æð sem flytur blóð frá þörmum til lifrar) sem getur leitt til verkja í efri hluta kviðar eða bólgu í kviðarholi
- beinverkir
- vöðvaverkir
- hiti

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. þroti í andliti, þroti í tungu og húðbreytingar eins og útbrot og kláði

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir í tengslum við meðferð með Doptelet hjá fullorðnum sjúklingum með frumkomna langvinna ónæmisblóðflagnafæð:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- þreytutilfinning
- höfuðverkur

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- bakverkir, vöðvaverkir, liðverkir, verkir í handleggjum eða fótleggjum
- óþægindi eða verkir í beinum, vöðvum, liðböndum, sinum og taugum
- flökurleiki (ógleði), niðurgangur, uppköst, kviðverkir, vindgangur
- sundl, óþægindi í höfði, mígreni
- minnkuð matarlyst
- slappleiki
- blóðnasir
- húðútbrot, kláði, bólur, rauðir dílar á húð
- smástingir, stingir eða dofi, sem almennt er nefnt náladofi
- miltisstækkun
- mæði
- hækkaður blóðþrýstingur
- tilhneiging til marbletta eða blæðingar (lágur blóðflagnafjöldi)

Algengar aukaverkanir sem kunna að koma fram í blóðrannsóknnum

- hækkaður fitur (kólesteról, þríglýseríð)
- hækkaður eða lækkaður blóðsykur (glúkósi)
- hækkuð lifrarendím (alanínamínótransferasi)
- hækkaður laktatdehýdrógenasi
- hækkað gastrín
- fækkun rauðra blóðfrumna (blóðleysi)
- fjölgun eða fækkun blóðflagna

Sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- roði, þroti og verkir í æð af völdum blóðtappa
- verkir, þroti og eymsli í öðrum fótlegg (yfirleitt í kálfa) og hiti í húð á viðkomandi stað (teikn um blóðtappa í djúpbláæð)
- blóðtappar í æðinni sem flytur blóð frá heilanum
- þrenging í æðum (æðasamdráttur)

- skyndileg mæði, einkum ef henni fylgir skerandi verkur fyrir brjósti og/eða hröð öndun, sem gætu verið teikn um blóðtappa í lungum
- stífla eða þrenging í æð sem flytur blóð í lifur
- slag eða aðkenning að slagi
- hjartaáfall
- óreglulegur hjartsláttur
- gyllinæð
- æðavíkkun í endaparmi
- bólga (þroti) og sýking í nefi, skútum, koki, hálskirtlum eða miðeyra (sýking í efri hluta öndunarfæra)
- örmyndun í beinmerg
- skortur á vatni eða líkamsvessum (vessaþurrð)
- aukin matarlyst, svengd
- skapsveiflur
- óeðlilegar hugsanir
- breytingar á bragðskyni, lyktarskyni, heyrn, sjón
- augnkvillar á borð við ertingu, óþægindi, kláða, þrota, táramyndun, ljósnæmi, þokusýn, sjónskerðingu, sjóntap
- eyrnaferkur
- aukið næmi fyrir hversdagshljóðum
- blóðhósti
- stíflað nef
- verkir, óþægindi eða þroti í kvið
- hægðatregða
- ropi
- bakflæði
- sviði eða stingir í munni
- dofi í munni, þroti í tungu, tungukvillar
- dofi
- hárlos
- kýli
- þurr húð
- dökkfjólubláir dýlar á húð (blæðing úr æðum, mar)
- óvenju mikil svitamyndun
- breytingar á húðlit
- kláðaútbrot
- erting í húð
- frávik í lið
- vöðvakippir, vöðvaslappleiki
- blóð í þvagi
- miklar tíðablæðingar
- verkir í geirvörtu
- verkir fyrir brjósti
- verkir
- þroti í fótleggjum og handleggjum

Sjaldgæfar aukaverkanir sem kunna að koma fram í blóðrannsóknnum

- bakteríur í blóðinu
- fjölgun hvítra blóðfrumna
- lækkað járn í blóði
- hækkuð lifrarentím (aspartatamínótransferasi), frávik í lifrarprófum

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. þroti í andliti, þroti í tungu og húðbreytingar eins og útbrot og kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Doptelet

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og á hverri þynnu á eftir „EXP“. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Doptelet inniheldur

- Virka innihaldsefnið er avatrombopag. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur avatrombopag maleat sem samsvarar 20 mg af avatrombopagi.
- Önnur innihaldsefni eru:
Töflukjarni: laktósaeinhýdrat (sjá kafla 2 „Doptelet inniheldur mjólkursykur/laktósa“);
örkristallaður sellulósi [E460 (i)]; krosþóvídón gerð B [E1202]; vatnsfrí kísilkvoða [E551];
magnésíumsterat [E470b]
Filmuhúð: pólý(vínýlalkóhól) [E1203]; talkúm [E553b]; makrógól 3350 [E1521]; títantvíoxíð [E171]; gult járnnoxíð [E172].

Lýsing á útliti Doptelet og pakkningastærðir

Doptelet 20 mg filmuhúðaðar töflur (töflur) eru fölgular, kringlóttar, kúptar bæði á efri og neðri hlið, merktar með „AVA“ á annarri hliðinni og „20“ á hinn hliðinni.

Töflurnar koma í öskju sem inniheldur eina eða tvær álpynnur. Hver þynna inniheldur annaðhvort 10 eða 15 töflur.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Norra Stationsgatan 93
113 64 Stockholm
Svíþjóð

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður .

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is/>).