

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doptelet 20 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 120,8 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Blassgelbe, runde doppelkonvexe Filmtablette mit einer Länge von 7,6 mm und mit der Prägung „AVA“ auf einer Seite und „20“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der Einnahme von Doptelet und am Tag eines Eingriffs müssen die Thrombozytenwerte bestimmt werden, damit sichergestellt ist, dass es bei den in den Abschnitten 4.4 und 4.5 genannten Patientenpopulationen zu einer angemessenen Erhöhung der Thrombozytenwerte kommt und nicht zu einer unerwartet hohen Erhöhung der Thrombozytenwerte.

Dosierung

Die empfohlene Tagesdosis von Avatrombopag basiert auf den Thrombozytenwerten des Patienten (siehe Tabelle 1). Die Einnahme sollte 10 bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff begonnen werden. Der Patient sollte sich dem Eingriff 5 bis 8 Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag unterziehen.

Tabelle 1 Empfohlene Tagesdosis bei Avatrombopag

Thrombozytenwert (x10 ⁹ /l)	Einmal tägliche Einnahme	Anwendungsdauer
< 40	60 mg (drei Tabletten mit je 20 mg)	5 Tage
≥ 40 bis < 50	40 mg (zwei Tabletten mit je 20 mg)	5 Tage

Dauer der Anwendung

Aufgrund begrenzter Informationen sollte Avatrombopag nicht länger als 5 Tage eingenommen werden.

Verspätete oder vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, muss diese eingenommen werden, sobald daran gedacht wird. Es sollten allerdings nicht zwei Dosen gleichzeitig als Ausgleich für eine ausgelassene Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkter Nierenfunktion

Avatrombopag wird nicht über die Nieren ausgeschieden, daher ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich. Avatrombopag wurde nicht an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2). Aufgrund der kurzen Behandlungsdauer wird eine Dosisanpassung jedoch nicht empfohlen.

Eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter verfügbarer Informationen ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C, MELD-Score > 24) nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4). Bei diesen Patienten ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Behandlung mit Avatrombopag sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur durchgeführt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Doptelet ist zum Einnehmen, und die Tabletten sollten einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Avatrombopag oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombotische/thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit Thrombozytenwerten von $> 200 \times 10^9/l$, die einen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten erhielten, wurde eine erhöhte Häufigkeit von Pfortaderthrombosen gemeldet (siehe Abschnitt 4.8).

Doptelet wurde nicht an Patienten, bei denen früher thromboembolische Ereignisse aufgetreten waren, untersucht. Das potenziell erhöhte thrombotische Risiko muss bei der Verabreichung von Doptelet an Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich genetisch bedingter prothrombotischer Erkrankungen (Faktor-V-Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombinmangel oder Protein C- oder S-Mangel) berücksichtigt werden. Doptelet sollte Patienten mit chronischer Lebererkrankung nicht zur Normalisierung der Thrombozytenwerte verabreicht werden.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Avatrombopag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C, MELD-Score > 24) vor. Die Behandlung mit Avatrombopag sollte bei diesen Patienten nur durchgeführt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten entsprechend der klinischen Praxis durch engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Verschlechterung oder eines neuen Auftretens von hepatischer Enzephalopathie, Aszites und Neigung zu Thrombose bzw. Blutungen anhand von Leberfunktionsuntersuchungen, Untersuchungen zur Beurteilung des Gerinnungsstatus sowie ggf. durch bildgebende Verfahren des Portalgefäßsystems unterstützt werden.

Patienten mit einer Lebererkrankung im Child-Pugh-Stadium C sollten am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden.

Anwendung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen

Das Ziel der Behandlung mit Doptelet ist die Erhöhung der Thrombozytenwerte. Auch wenn das Nutzen-Risiko-Profil bei anderen Eingriffen, die nicht speziell in den klinischen Studien untersucht wurden, wahrscheinlich ähnlich ist, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag bei großen operativen Eingriffen, wie Laparotomie, Thorakotomie, Operation am offenen Herzen, Kraniotomie oder Organexzisionen, nicht nachgewiesen.

Wiederbehandlung

Es gibt nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Avatrombopag bei Patienten, die zuvor bereits Avatrombopag erhalten hatten.

Gleichzeitige Verabreichung von Interferon-Präparaten

Es ist bekannt, dass Interferon-Präparate die Thrombozytenwerte verringern, dies sollte bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avatrombopag mit Interferon-Präparaten berücksichtigt werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit P-gp-Hemmern führte zu nicht klinisch signifikanten Veränderungen in der Exposition. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

CYP3A4/5- und CYP2C9-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit starken CYP3A4/5- oder CYP2C9-Hemmern erhöht die Exposition gegenüber Avatrombopag. Es ist nicht zu erwarten, dass der Anstieg der Exposition gegenüber Avatrombopag aufgrund der 5-tägigen Behandlungsdauer eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Thrombozytenwerte hat, und es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Diese Patienten sollten jedoch am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Starke CYP3A4/5- oder CYP2C9-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung starker CYP3A4/5- oder CYP2C9-Induktoren verringert die Exposition gegenüber Avatrombopag und kann zu einer verminderten Wirkung auf die Thrombozytenwerte führen; es wird jedoch keine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avatrombopag bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von Doptelet während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten darüber, ob Avatrombopag in der Muttermilch vorhanden ist, ob Avatrombopag Auswirkungen auf das gestillte Kind hat oder ob und ggf welche Auswirkungen es auf die Milchproduktion hat. Es ist nicht bekannt ob Avatrombopag bzw. dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Avatrombopag konnte in der Milch laktierender Ratten nachgewiesen werden, siehe Abschnitt 5.3. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Doptelet verzichtet werden soll/die Behandlung mit Doptelet zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Avatrombopag auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht ermittelt. In Tierversuchen hatte Avatrombopag keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität oder die frühe Embryogenese bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doptelet hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avatrombopag wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien, Studie 1 und Studie 2, in denen 430 Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Thrombozytopenie entweder Avatrombopag (n = 274) oder ein Placebo (n = 156) erhielten, bewertet, wobei eine Sicherheitsbewertung nach der Einnahme durchgeführt wurde.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugtem Begriff, Systemorganklasse sowie nach Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie*)	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Gefäßerkrankungen		Pfortaderthrombose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Knochenschmerzen Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Pyrexie

Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA)
Version 19.1.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die wichtigste behandlungsbedingte Nebenwirkung von Avatrombopag war die Pfortaderthrombose. In den klinischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 trat bei einem Patienten ($n = 1/430$) mit chronischer Lebererkrankung und Thrombozytopenie eine Pfortaderthrombose als behandlungsbedingtes Ereignis auf, das 14 Tage nach der Beendigung der Behandlung mit Doptelet gemeldet wurde. Diese Nebenwirkung wurde als nicht schwerwiegend eingestuft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Avatrombopag. Im Falle einer Überdosierung oder bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Verabreichung von Doptelet abgebrochen und die Thrombozytenwerte sorgfältig überwacht werden, da Avatrombopag die Thrombozytenwerte dosisabhängig erhöht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, andere systemische Hämostatika, ATC-Code: B02BX08

Wirkmechanismus

Avatrombopag ist ein oral wirksamer, kleinmolekularer Thrombopoietin (TPO)-Rezeptor-Agonist, der die Proliferation und Differenzierung von Megakaryozyten aus Knochenmarkvorläuferzellen stimuliert, was die Thrombozytenbildung erhöht. Avatrombopag konkurriert nicht mit TPO um die Bindung an den TPO-Rezeptor und hat mit TPO einen additiven Effekt auf die Thrombozytenbildung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung und Thrombozytenwerten von $< 50 \times 10^9/l$, die sich einem Eingriff

unterziehen müssen, wurde in zwei identisch aufgebauten, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien untersucht (Studie 1 und Studie 2). In jeder Studie wurden die Patienten entsprechend ihren Thrombozytenwerten zu Studienbeginn der Kohorte mit den niedrigen Thrombozytenwerten ($< 40 \times 10^9/l$) oder der Kohorte mit den höheren Thrombozytenwerten (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$) zugeordnet. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 entweder auf Avatrombopag oder Placebo randomisiert.

Die Patienten in der Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert erhielten 5 Tage lang einmal täglich 60 mg Avatrombopag oder ein entsprechendes Placebo, und die Patienten in der Kohorte mit dem höheren Thrombozytenausgangswert erhielten 5 Tage lang einmal täglich 40 mg Avatrombopag oder ein entsprechendes Placebo. Bei den für die Studie in Frage kommenden Patienten war 5 bis 8 Tage nach der letzten Einnahme des Arzneimittels ein Eingriff (Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko, wie Endoskopie und Koloskopie (60,8 %), mit mäßigem Blutungsrisiko, wie Leberbiopsie und Chemoembolisierung bei HCC (17,2 %) oder mit hohem Blutungsrisiko, wie zahnmedizinische Behandlungen und Hochfrequenzablation (22,1 %)) geplant. Die Patientenpopulationen der Kohorten mit dem niedrigerem und dem höherem Thrombozytenausgangswert waren ähnlich und bestanden zu 66 % aus Männern und zu 35 % aus Frauen; Medianwert des Alters 58 Jahre, davon 61 % Weiße, 34 % Asiaten und 3 % Schwarze. Insgesamt waren 24,8 % der Patienten ≥ 65 Jahre, 4,6 % ≥ 75 Jahre und nur 1 (0,2 %) ≥ 85 Jahre alt. Die MELD-Werte der Patienten reichten von < 10 (37,5 %) über 10 bis 14 (46,3 %) und bis zu > 14 bis < 24 (16,2 %), dazu gehörten Patienten mit CTP Stadium A (56,4 %), Stadium B (38,1 %) und Stadium C (5,6 %).

In Studie 1 wurden insgesamt 231 Patienten randomisiert; 149 Patienten in die Avatrombopag-Gruppe und 82 Patienten in die Placebo-Gruppe. In der Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert betrug der mittlere Thrombozytenwert zum Ausgangszeitpunkt bei der mit Avatrombopag behandelten Gruppe $31,1 \times 10^9/l$ und lag bei den mit Placebo behandelten Patienten bei $30,7 \times 10^9/l$. In der Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert betrug der mittlere Thrombozytenwert zum Ausgangszeitpunkt bei der mit Avatrombopag behandelten Gruppe $44,3 \times 10^9/l$ und lag bei den mit Placebo behandelten Patienten bei $44,9 \times 10^9/l$.

In Studie 2 wurden insgesamt 204 Patienten randomisiert; 128 Patienten in die Avatrombopag-Gruppe und 76 Patienten in die Placebo-Gruppe. In der Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert betrug der mittlere Thrombozytenwert zum Ausgangszeitpunkt bei der mit Avatrombopag behandelten Gruppe $32,7 \times 10^9/l$ und lag bei den mit Placebo behandelten Patienten bei $32,5 \times 10^9/l$. In der Kohorte mit dem höheren Thrombozytenausgangswert betrug der mittlere Thrombozytenwert im Ausgangszustand bei der mit Avatrombopag behandelten Gruppe $44,3 \times 10^9/l$ und lag bei den mit Placebo behandelten Patienten bei $44,5 \times 10^9/l$.

Responder wurden als diejenigen Patienten, die nach der Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen benötigten, definiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse nach Thrombozytenausgangswert der Kohorte zum Ausgangszeitpunkt und Behandlungsgruppe - Studie 1 und Studie 2

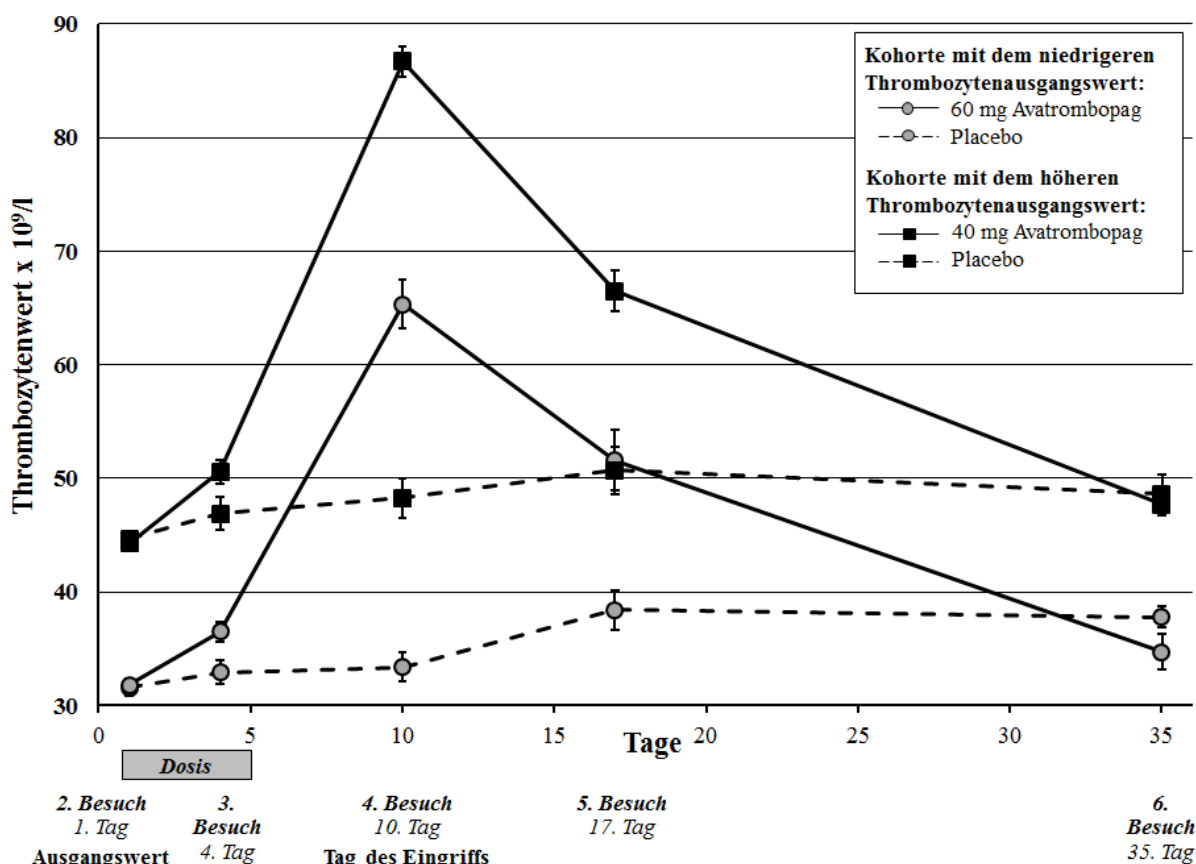
Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$)				
Kategorie	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen benötigten				
Responder 95 % KI ^a	23 % (11, 35)	66 % (56, 75)	35 % (21, 49)	69 % (58, 79)
p-Wert^b	< 0,0001		0,0006	
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hatten				
Responder 95 % KI ^a	4 % (0, 10)	69 % (59, 79)	7 % (0, 15)	67 % (56, 78)
p-Wert^b	< 0,0001		< 0,0001	
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs				
Mittelwert (SA) $\times 10^9/l$	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Medianwert $\times 10^9/l$	0,5	28,3	0,5	28,0
p-Wert^c	< 0,0001		< 0,0001	

Kohorte mit dem höheren Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$)				
Kategorie	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen benötigten				
Responder 95 % KI ^a	38 % (22, 55)	88 % (80, 96)	33 % (17, 49)	88 % (80, 96)
p-Wert^b	< 0,0001		< 0,0001	
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/l$ erreicht hatten				
Responder 95 % KI ^a	21 % (7, 34)	88 % (80, 96)	39 % (23, 56)	93 % (87, 100)
p-Wert^b	< 0,0001		< 0,0001	
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs				
Mittelwert (SA) $\times 10^9/l$	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Medianwert $\times 10^9/l$	0,0	33,0	3,3	41,3
p-Wert^c	< 0,0001		< 0,0001	
<p>a Beidseitig begrenztes 95%-Konfidenzintervall auf der Basis der Normal-Approximation. b Cochran-Mantel-Haenszel-Statistik. c Wilcoxon-Rangsummen-Test.</p>				

Ein gemessener Anstieg der Thrombozytenwerte als Funktion der Zeit wurde in beiden Avatrombopag-Behandlungsgruppen beobachtet, beginnend am 4. Tag nach der Einnahme, der am 10. - 13. Tag seinen Höhepunkt erreichte und dann bis zum 35. Tag auf Werte in der Nähe der

Ausgangswerte zurückkehrte (Abbildung 1); der mittlere Thrombozytenwert am 17. Tag (5. Besuch) war größer oder gleich $50 \times 10^9/l$.

Abbildung 1: Mittlerer Thrombozytenwert (+/- Standardfehler) in Tagen ab Einnahmebeginn entsprechend dem Thrombozytenausgangswert der Kohorte zum Ausgangszeitpunkt und Behandlungsgruppe - Studie 1 und Studie 2 gepoolt



Die Wirksamkeit von Avatrombopag war in verschiedenen Untergruppen für die gepoolte Phase-III-Studienpopulation (Studie 1 und Studie 2) ähnlich. Der Anteil der Studienteilnehmer, die weder eine Thrombozytentransfusion noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen benötigten, war in den jeweiligen Untergruppen im Allgemeinen ähnlich.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Doptelet eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen mit Thrombozytopenie aufgrund von Lebererkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Plasmakonzentrationszeitprofile nach der Einnahme von Avatrombopag waren durch eine kurze Verzögerungszeit (0,5 bis 0,75 Stunden) gekennzeichnet, wobei die maximale Exposition 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme auftrat. In einer pharmakokinetischen Studie mit wiederholter Verabreichung an gesunde Freiwillige wurde der stationäre Zustand am 5. Tag der Einnahme erreicht. Offene, randomisierte klinische Studien mit Crossover-Design und Wiederholung wurden an gesunden Studienteilnehmern zur Bewertung der Auswirkungen von Nahrung mit hohem und niedrigem Fettgehalt auf die Bioverfügbarkeit und die pharmakokinetische Variabilität von Avatrombopag

durchgeführt. Die Einnahme der jeweiligen Lebensmittel hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die Höhe (C_{\max}) oder das Ausmaß (AUC) der Exposition gegenüber Avatrombopag. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Avatrombopag mit Nahrung gab es jedoch eine signifikante Verringerung (um etwa 50 %) der interindividuellen und intraindividuellen Variabilität von AUC und C_{\max} (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Arzneimittel-Nahrungs-Wechselwirkung

Die gleichzeitige Verabreichung von Avatrombopag mit einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit führte zu keinen klinisch maßgeblichen Änderungen der Geschwindigkeit oder des Ausmaßes der Resorption von Avatrombopag. Die Verabreichung von Avatrombopag mit einer fettreichen oder fettarmen Mahlzeit verringerte jedoch sowohl die interindividuelle als auch die intraindividuelle pharmakokinetische Variabilität von Avatrombopag um etwa 50 %. Daher wird empfohlen, Avatrombopag zusammen mit Nahrung einzunehmen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

In-vitro-Studien legen nahe, dass Avatrombopag stark an humane Plasmaproteine gebunden ist (> 96 %). Das scheinbare Verteilungsvolumen von Avatrombopag bei Patienten mit Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung, basierend auf einer populationspharmakokinetischen Analyse, liegt bei etwa 180 l, was darauf hindeutet, dass Avatrombopag weiträumig verteilt wird.

Biotransformation

Die oxidative Verstoffwechslung von Avatrombopag wird hauptsächlich von CYP2C9 und CYP3A4 vermittelt. Avatrombopag ist ein Substrat für den P-Glycoprotein (P-gp)-vermittelten Transport, wobei bei gleichzeitiger Verabreichung von Avatrombopag und einem starken P-gp-Hemmer keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Erhöhung der Thrombozytenwerte zu erwarten sind. Basierend auf *in-vitro*-Studien ist davon auszugehen, dass keine anderen Transportproteine (OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 und OAT3) eine maßgebliche Rolle bei der Disposition von Avatrombopag spielen.

Tabelle 3: Arzneimittelwechselwirkungen: Änderungen der Pharmakokinetik von Avatrombopag in Gegenwart eines gleichzeitig verabreichten Arzneimittels

Gleichzeitig verabreichtes Arzneimittel*	Geometrischer mittlerer Anteil [90 % KI] von Avatrombopag PK mit/ohne gleichzeitig verabreichtem Arzneimittel (kein Einfluss = 1,00)	
	AUC _{0-inf}	C _{max}
Starker CYP3A-Hemmer		
Itraconazol	1,37 (1,10, 1,72)	1,07 (0,86, 1,35)
Mittelstarker CYP3A- oder CYP2C9-Hemmer		
Fluconazol	2,16 (1,71, 2,72)	1,17 (0,96, 1,42)
Mittelstarker CYP2C9- und starker CYP3A-Induktor		
Rifampin	0,57 (0,47, 0,62)	1,04 (0,88, 1,23)
P-gp-Hemmer		
Cyclosporin	0,83 (0,65, 1,04)	0,66 (0,54, 0,82)
P-gp- und mittelstarker CYP3A-Hemmer		
Verapamil	1,61 (1,21, 2,15)	1,26 (0,96, 1,66)

* im stationären Zustand, ausgenommen Cyclosporin, das als Einzeldosis verabreicht wurde

Wirkung von Avatrombopag

Avatrombopag hemmt CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 und CYP3A *in vitro* nicht, induziert CYP1A, CYP2B6, CYP2C und CYP3A *in vitro* nicht, und induziert CYP2C8 und CYP2A *in vitro* schwach.

Avatrombopag hemmt den organischen Anionen-Transporter (OAT) 1 und 3 und das Brustkrebsresistenzprotein (BCRP), nicht jedoch das organische Anionen-Transporter-Polypeptid (OATP) 1B1 und 1B3 und den organischen Kationentransporter (OCT) 2 *in vitro*.

Wirkung auf Transportproteine

Avatrombopag ist ein Substrat für den P-Glycoprotein (P-gp)-vermittelten Transport (siehe Tabelle 3). Avatrombopag ist kein Substrat für OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1 und OAT3.

Elimination

Avatrombopag wird vorwiegend im Stuhl ausgeschieden. Nach der Verabreichung einer 20 mg-Einzeldosis von ¹⁴C-Avatrombopag an gesunde männliche Studienteilnehmer wurden 88 % der Dosis im Stuhl und 6 % im Urin festgestellt. Von den 88 % des wirkstoffbezogenen Materials im Stuhl wurden 77 % als Ausgangswirkstoff (34 %) und als 4-Hydroxymetabolit (44 %) identifiziert. Im Plasma konnten keine Metabolite von Avatrombopag nachgewiesen werden.

Die mittlere Plasma-Eliminationshalbwertszeit (% CV) von Avatrombopag beträgt ungefähr 19 Stunden (19 %). Der Mittelwert (% CV) der Clearance von Avatrombopag wird auf 6,9 l/h (29 %) geschätzt.

Linearität

Avatrombopag zeigte eine dosisproportionale Pharmakokinetik nach Einzeldosen von 10 mg (dem 0,25-Fachen der niedrigsten zugelassene Dosis) bis 80 mg (dem 1,3-Fachen der höchsten empfohlenen Dosis).

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse der Avatrombopag-Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien an gesunden Studienteilnehmern und Patienten mit Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, die 11 % (84/787) der Studienpopulation ≥ 65 Jahre umfasste, zeigte, dass das Alter keinen Einfluss auf die Exposition gegenüber Avatrombopag hat (siehe Abschnitt 4.2).

Rassen- oder ethnische Gruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse der Avatrombopag-Plasmakonzentrationen aus den klinischen Studien an gesunden Studienteilnehmern und Patienten mit Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung zeigte, dass die Exposition gegenüber Avatrombopag in den verschiedenen untersuchten Rassen ähnlich waren.

Eingeschränkter Nierenfunktion

Studien am Menschen haben gezeigt, dass die Ausscheidung über die Nieren weder für den Ausgangsstoff Avatrombopag noch für die Ausscheidung seines Metaboliten von Bedeutung ist. Aufgrund des bekannten Stoffwechselprofils von Avatrombopag und der Tatsache, dass nur 6 % der Dosis im Urin ausgeschieden werden, wird die Wahrscheinlichkeit von Auswirkungen einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Avatrombopag als sehr gering angesehen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Die populationspharmakokinetische Analyse von Avatrombopag bei gesunden Studienteilnehmer und Studienteilnehmer mit Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung zeigte ähnliche Expositionen bei gesunden Studienteilnehmer und Studienteilnehmer mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCL} \geq 30$ ml/min, Cockcroft-Gault).

Die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Avatrombopag wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($\text{CrCL} < 30$ ml/min, Cockcroft-Gault) einschließlich Patienten, die eine Hämodialyse benötigen, nicht untersucht.

Eingeschränkter Leberfunktion

In einer populationspharmakokinetischen Analyse wurden Avatrombopag-Plasmaexpositionen bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung anhand der MELD-Scores (Model for End Stage Liver Disease) und der Child-Turcotte-Pugh-Scores bewertet. Zwischen Patienten mit Child-Turcotte-Pugh-Scores (Bereich = 5 bis 12) oder MELD-Scores (Bereich = 4 bis 23) und gesunden Studienteilnehmern wurde kein klinisch bedeutsamer Unterschied in der Exposition gegenüber Avatrombopag beobachtet. Die Avatrombopag-Plasmaexposition war bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung infolge einer Virushepatitis ($n = 242$), einer nichtalkoholbedingten Steatohepatitis ($n = 45$) und einer alkoholbedingten Lebererkrankung ($n = 49$) in den zulassungsrelevanten Phase-III-Studien vergleichbar mit jener gesunder Studienteilnehmer ($n = 391$). Aufgrund der begrenzten verfügbaren Informationen sollte Avatrombopag bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium C nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Avatrombopag stimuliert die Thrombozytenbildung bei Mäusen, Ratten, Affen oder Hunden aufgrund der einzigartigen Spezifität für den TPO-Rezeptor nicht. Deshalb lassen sich Daten aus diesen Tierstudien zu möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit dem Anstieg der Thrombozytenwerte aufgrund von Avatrombopag nicht vollständig auf den Menschen übertragen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet. Die primäre Toxizität von Avatrombopag in Zulassungsstudien mit wiederholter Verabreichung lag bei hohen Dosen im Magen mit ausreichenden Sicherheitsmargen im Vergleich zur Exposition bei der maximalen empfohlenen Dosierung beim Menschen; diese Effekte waren selbst bei den Studien zur chronischen Toxizität reversibel.

Karzinogenese

In zweijährigen Kanzerogenitätsstudien an Mäusen und Ratten traten bei hohen Dosen im Magen Tumore (Karzinoide) des neuroendokrinen Zellsystems (enterochromaffine Zellen, ECL-Zellen) auf. Eine verlängerte Hypergastrinämie, die in Toxizitätsstudien beobachtet wurde, wurde als wahrscheinliche Ursache der Karzinoide im Magen angesehen. Hypergastrinämie-bezogene Magenkarzinoide bei Nagetieren gelten im Allgemeinen als geringes Risiko bzw. wenig relevant für den Menschen.

Avatrombopag erwies sich in einer *in-vitro*-Revertantenuntersuchung an Bakterien (AMES-Test) als nicht mutagen, in einem *in-vitro*-Chromosomenaberrationsassay an menschlichen Lymphozyten bzw. in einem *in vivo*-Mikrokerntest an Knochenmark von Ratten als nicht klastogen.

Tiertoxikologie und/oder -pharmakologie

In 4-wöchigen oder längeren Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung wurden behandlungsbedingte Magenläsionen bei Mäusen, Ratten und Javaneraffen beobachtet. Bei diesen Arten ging Avatrombopag mit histopathologischen Veränderungen in der Fundusschleimhaut des Drüsenmagens einher, die durch eine Degeneration des Drüsenepithels mit einer Abnahme ausgereifter Parietalzellen gekennzeichnet waren. Dieser Effekt war nicht mit einer Entzündungsreaktion oder Anzeichen von Erosion oder Geschwürbildung verbunden. Der Schweregrad der Magenläsionen war von der Dosis und der Dauer der Avatrombopag-Verabreichung abhängig und zeigte während der Erholungsphase einen deutlichen Trend zur Reversibilität. Die Expositionen (AUC) bei Dosen, bei denen keine gastrischen Läsionen auftraten, lagen 3- bis 33-mal so hoch wie die Expositionen beim Menschen bei der empfohlenen Höchstdosis (MRHD).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Avatrombopag hatte bei der 22-fachen Exposition gegenüber der AUC bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosis von 60 mg einmal täglich behandelt wurden, keinen Einfluss auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung bei männlichen Ratten, ebensowenig wie bei weiblichen Ratten bei 114-facher Exposition.

Ausscheidung in die Milch

Avatrombopag war in der Milch laktierender Ratten nach oraler Verabreichung von radioaktiv markiertem Avatrombopag vorhanden. Die pharmakokinetischen Parameter von Avatrombopag in Milch waren denen im Plasma mit einem Expositionsverhältnis von Avatrombopag-bezogener Radioaktivität (Milch zu Plasma) von 0,94 ähnlich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose (E460 (i))

Crospovidon Typ B (E1202)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E470b)

Filmüberzug

Poly(vinylalkohol) (E1203)

Talkum (E553b)

Macrogol 3350 (E1521)

Titandioxid (E171)

Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackung (mit Polyamid und Polyvinylchlorid laminierte Aluminiumfolie mit Durchdrückfolie aus Aluminium- und Polyethylenterephthalatfolie) mit entweder 10 oder 15 Filmtabletten. Jeder Umkarton enthält eine Blisterpackung mit 10 oder 15 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Dova Pharmaceuticals Ireland Limited

6th Floor, 2 Grand Canal Square

Dublin 2

D02 A342

Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur verfügbar <http://www.ema.europa.eu>.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Cilatus Manufacturing Services
2 Harbour Square
Crofton Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
IRLAND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doptelet 20 mg Filmtabletten
Avatrombopag

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose, für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

10 Filmtabletten
15 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dova Pharmaceuticals Ireland Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2
D02 A342
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Doptelet 20 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:
SN:
NN:

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Doptelet 20 mg Tabletten
Avatrombopag

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Dova Pharmaceuticals Ireland, Limited

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Doptelet 20 mg Filmtabletten Avatrombopag

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Doptelet und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Doptelet beachten?
3. Wie ist Doptelet einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Doptelet aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Doptelet und wofür wird es angewendet?

Doptelet enthält einen Wirkstoff namens Avatrombopag. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten bezeichnet werden.

Doptelet wird bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung zur Behandlung einer niedrigen Anzahl von Blutplättchen (als Thrombozytopenie bezeichnet) angewendet, bevor ein medizinischer Eingriff durchgeführt wird, bei dem Blutungsrisiko besteht.

Doptelet wirkt, indem es die Anzahl der Blutplättchen (Thrombozyten) im Blut erhöht. Blutplättchen sind Blutzellen, die dazu beitragen, dass Blut gerinnt und so Blutungen verringern oder verhindern.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Doptelet beachten?

Doptelet darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie allergisch gegen Avatrombopag oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind. Sprechen Sie vor der Einnahme von Doptelet mit Ihrem Arzt, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Doptelet einnehmen, wenn:

- bei Ihnen ein Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln in den Venen oder Arterien besteht, oder wenn bei Familienmitgliedern Blutgerinnsel aufgetreten sind.

Das **Risiko für Blutgerinnsel** kann mit zunehmendem Alter ansteigen oder wenn:

- Sie lange bettlägerig waren
- Sie Krebs haben
- Sie die Antibabypille oder ein Arzneimittel zur Hormonersatztherapie nehmen
- Sie sich vor kurzem verletzt haben oder operiert wurden
- Sie stark übergewichtig sind
- Sie rauchen
- bei Ihnen eine chronische Lebererkrankung im fortgeschrittenen Stadium besteht.

Wenn einer der oben genannten Punkte auf Sie zutrifft oder Sie sich nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Doptelet einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Geben Sie Doptelet nicht an Personen unter 18 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit dieses Arzneimittels sind in dieser Altersgruppe nicht bekannt.

Einnahme von Doptelet zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Die Einnahme von Doptelet während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Wenn Sie stillen, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, bevor Sie Doptelet einnehmen. Dieses Arzneimittel kann in die Muttermilch übergehen. Ihr Arzt wird Ihnen helfen zu entscheiden, ob der Nutzen des Stillens die möglichen Risiken für Ihr Baby während der Stillzeit überwiegt.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wird nicht davon ausgegangen, dass Doptelet Ihre Fähigkeit, Auto zu fahren, Fahrrad zu fahren oder Werkzeuge und Maschinen zu bedienen, beeinträchtigt.

Doptelet enthält Lactose

Doptelet enthält Lactose (eine Art Zucker). Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Zuckerunverträglichkeit leiden.

3. Wie ist Doptelet einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Eingriff sollte 5 bis 8 Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag stattfinden.

Einnahmемenge

- Doptelet ist als Tablette mit 20 mg erhältlich. Die übliche empfohlene Dosis beträgt 5 Tage lang täglich entweder 40 mg (2 Tabletten) oder 60 mg (3 Tabletten).
- Ihre Dosis hängt von Ihren Thrombozytenwerten ab.
- Ihr Arzt oder Apotheker wird Ihnen sagen, wie viele Tabletten Sie einnehmen müssen und wann Sie diese einnehmen sollen.

Art der Einnahme

- Beginnen Sie mit der Einnahme von Doptelet 10 bis 13 Tage vor Ihrem geplanten medizinischen Eingriff.
- Schlucken Sie die Tabletten einmal täglich unzerkaut im Rahmen einer Mahlzeit.

Wenn Sie eine größere Menge von Doptelet eingenommen haben, als Sie sollten

- Wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder Apotheker.

Wenn Sie die Einnahme von Doptelet vergessen haben

- Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, nehmen Sie diese ein, sobald daran denken.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Doptelet abbrechen

Nehmen Sie Doptelet so lange ein, wie Ihr Arzt das vorgegeben hat. Setzen Sie Doptelet nicht ab, es sei denn, Ihr Arzt fordert Sie dazu auf.

Wenn Sie Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie sich Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Müdigkeit

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- geringe Anzahl roter Blutkörperchen (Anämie)
- Blutgerinnsel in der Pfortader (Blutgefäß, das das Blut vom Darm zur Leber befördert), was zu Schmerzen oder zu Schwellungen im Oberbauch führen kann
- Knochenschmerzen
- Muskelkater
- Fieber

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Doptelet aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton nach „verwendbar bis“ bzw. nach dem auf dem Blister nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Doptelet enthält

- Der Wirkstoff ist Avatrombopag. Jede Filmtablette enthält Avatrombopagmaleat entsprechend 20 mg Avatrombopag.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
Tablettenkern: Lactosemonohydrat (siehe Abschnitt 2 „Doptelet enthält Lactose“); mikrokristalline Cellulose [E460 (i)]; Crospovidon Typ B [E1202]; hochdisperses Siliciumdioxid [E551]; Magnesiumstearat [E470b].
Filmüberzug: Poly(vinylalkohol) [E1203]; Talkum [E553b]; Macrogol 3350 [E1521]; Titandioxid [E171]; Eisen(II,III)-hydroxid-oxid x H₂O [E172].

Wie Doptelet aussieht und Inhalt der Packung

Doptelet 20 mg Filmtabletten sind hellgelb, rund, mit abgerundeter Ober- und Unterseite, auf der einen Seite ist „AVA“ und auf der anderen „20“ aufgedruckt.

Die Tabletten werden in Umkartons mit einer Aluminium-Blisterpackung geliefert. Jede Blisterpackung enthält entweder 10 oder 15 Tabletten.

Pharmazeutischer Unternehmer

Dova Pharmaceuticals Ireland, Limited
6th Floor, 2 Grand Canal Square
Dublin 2
D02 A342
Irland

Hersteller

Cilatus Manufacturing Services
2 Harbour Square
Crofton Road
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Irland

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur: <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.