

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Mupleo 3 mg tabletter, filmdrasjerte

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg lusutrombopag.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lyserøde, 7,0 mm, runde, filmdrasjerte tabletter preget med Shionogi-merket over identifikasjonskoden "551" på den ene siden, og preget med styrken "3" på den andre siden.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Mupleo er indisert til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som gjennomgår invasive prosedyrer (se pkt. 5.1).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 3 mg lusutrombopag én gang daglig i 7 dager.

Prosedyren skal gjennomføres fra dag 9 etter oppstart av lusutrombopagbehandling. Trombocytall bør måles før prosedyren.

#### *Glemt dose*

Dersom en dose glemmes skal den tas så snart som mulig. Det skal ikke tas en dobbelt dose som erstatning for en glemt dose.

#### *Behandlingsvarighet*

Mupleo skal ikke tas i mer enn 7 dager.

#### Spesielle populasjoner

#### *Eldre pasienter*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter som er 65 år eller eldre (se pkt. 5.2).

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon*

Grunnet begrenset tilgjengelig informasjon har sikkerhet og effekt av Mulpleo hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 og 5.1). Ingen dosejustering forventes hos disse pasientene. Lusutrombopagbehandling skal kun innledes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon dersom forventet fordel er større enn forventet risiko (se pkt. 4.4 og 5.2). Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsatt leverfunksjon.

### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av lusutrombopag hos barn og ungdom (< 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

### Administrasjonsmåte

Mulpleo er til oral bruk. De filmdrasjerte tablettene skal tas én gang daglig med væske, svelges hele og ikke tygges, deles eller knuses. De kan tas med eller uten mat.

## **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

## **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

### Trombose/tromboembolikomplikasjoner

Pasienter med kronisk leversykdom har en risiko for portvenetrombose og mesenterial venetrombose. Risikoen kan øke som følge av en invasiv prosedyre. Det er kjent at tromboemboli- og trombosekomplikasjoner forekommer med trombopoetin (TPO)-reseptoragonister, basert på virkningsmekanismen forbundet med økt antall trombocytter. Det skal utvises forsiktighet med hensyn til tromboembolihendelser etter invasive prosedyrer så vel som etter behandling, uavhengig av trombocytntall. Hos pasienter med trombose eller tromboemboli, med en anamnese med trombose eller tromboemboli, med manglende hepatopetal blodstrøm i hovedgrenen av portvenen, eller pasienter med medfødt koagulopati kan risikoen for trombose eller tromboemboli øke. Disse pasientene skal overvåkes klinisk ved behandling med lusutrombopag.

### Alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrenset informasjon om bruk av lusutrombopag hos pasienter med alvorlig (Child-Pugh klasse C) nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.1). Lusutrombopag skal kun brukes hos slike pasienter dersom forventet fordel er større enn forventet risiko (se pkt. 4.2 og 5.2).

Siden disse pasientene er ustabile, skal de håndteres i tråd med klinisk praksis med nøye overvåking for tidlige tegn på forverring eller ny forekomst av leverencefalopati, ascites og trombose- eller blødningstendens, ved overvåking av leverfunksjonsprøver, tester brukt til vurdering av koagulasjonsstatus samt billedanalyse av portal vaskulatur etter behov. Selv om dosejustering ikke er påkrevet hos disse pasientene skal også trombocytntall måles minst én gang ca. 5 dager etter første dose, og deretter ved behov. Nødvendige tiltak slik som seponering av lusutrombopag, skal iverksettes ved trombocytntall  $\geq 50\ 000$ /mikrol som følge av en økning fra baseline på  $20\ 000$ /mikrol.

### Bruk hos pasienter med kronisk leversykdom som gjennomgår invasive prosedyrer

Lusutrombopag skal brukes når blødningsrisikoen anses å være høy basert på kliniske laboratorieprøver, slik som verdier for trombocytntall og koagulasjon-fibrinolysesystemet, kliniske symptomer og type av invasiv prosedyre. Effekt og sikkerhet av lusutrombopag har ikke blitt fastslått ved bruk før laparotomi, torakotomi, åpen hjertekirurgi, kraniotomi eller organreseksjon.

### Gjentatt behandling

Det er begrenset erfaring med bruk av lusutrombopag hos pasienter tidligere eksponert for lusutrombopag.

#### Bruk hos pasienter med en anamnese med splenektomi

Effekt og sikkerhet av lusutrombopag har ikke blitt fastslått ved bruk hos pasienter med en anamnese med splenektomi. Trombocyttall skal overvåkes nøye hos pasienter med en anamnese med splenektomi som behandles med lusutrombopag.

#### Samtidig bruk av interferonpreparater

Det er kjent at interferonpreparater kan redusere trombocyttall, og dette skal derfor tas hensyn til ved samtidig bruk av lusutrombopag og interferonpreparater.

#### Pasienter med kroppsvekt < 45 kg

Det er begrenset informasjon om bruk av lusutrombopag hos pasienter med kroppsvekt < 45 kg. Trombocyttall skal måles minst én gang ca. 5 dager etter første dose, og deretter ved behov. Nødvendige tiltak slik som seponering av lusutrombopag, skal iverksettes ved trombocyttall  $\geq 50\ 000$ /mikrol som følge av en økning fra baseline på  $20\ 000$ /mikrol.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

#### P-gp- og BCRP-hemmere

Lusutrombopag er et substrat for P-gp og BCRP, men ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. I den kliniske legemiddelinteraksjonsstudien økte samtidig bruk av ciklosporin, en P-gp- og BCRP-hemmer, lusutrombopags  $C_{max}$ - og  $AUC_{inf}$ -verdier med ca. 20 % sammenlignet med lusutrombopag gitt alene. Derfor kan en mulig interaksjon med enten P-gp- eller BCRP-hemmere ikke utelukkes, men ingen dosejustering er nødvendig ved den anbefalte kliniske dosen på 3 mg hos voksne.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Kvinner i fertil alder/prevensjon

Mulpleo skal brukes sammen med prevensjon (se underavsnitt Graviditet og pkt. 5.3).

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av lusutrombopag hos gravide kvinner. Studier på dyr er utilstrekkelige med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Lusutrombopag er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

#### Amming

Det er ukjent om lusutrombopag eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Dyrestudier har vist at lusutrombopag skilles ut i melk hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes. Mulpleo skal ikke gis til kvinner som ammer siden det ble skilt ut i melk hos dyr.

#### Fertilitet

Lusutrombopag påvirket ikke fertilitet hos hann- eller hunnrotter ved doser opptil henholdsvis 176 og 252 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Lusutrombopag har ingen kjent påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var hodepine (4,7 %, 8/171 pasienter i lusutrombopaggruppen; 3,5 %, 6/170 pasienter i placebogruppen), kvalme (2,3 %, 4/171 pasienter i lusutrombopaggruppen; 4,1 %, 7/170 pasienter i placebogruppen), portvenetrombose (1,2 %, 2/171 pasienter i

lusutrombopaggruppen; 1,2 %, 2/170 pasienter i placebogruppen) og utslett (1,2 %, 2/171 pasienter i lusutrombopaggruppen; 0 %, 0/170 pasienter i placebogruppen).

### Bivirkningstabell

Bivirkninger med 3 mg lusutrombopag én gang daglig i opptil 7 dager i randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier hos trombocytopenes pasienter med kronisk leversykdom som gjennomgikk en invasiv prosedyre (M0626, M0631 og M0634; N = 171), er listet opp i tabell 1 etter MedDRAs organklassesystem.

**Tabell 1 Bivirkninger**

Organklassesystem	Bivirkninger - Vanlige
Nevrologiske sykdommer	Hodepine
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme
Sykdommer i lever og galleveier	Portvenetrombose
Hud- og underhudssykdommer	Utslett

<sup>a</sup> Frekvenskategori: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ) og svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Trombose/tromboembolikomplikasjoner*

Portvenetrombose har blitt rapportert i randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, kliniske fase 3-studier med 3 mg lusutrombopag én gang daglig i opptil 7 dager (1,2 %, 2/171 pasienter); insidensen var sammenlignbar med den i placebogruppen (1,2 %, 2/170 pasienter); ett tilfelle av hjerteventrikkeltrombose ble rapportert (0,6 %, 1/171) kun i lusutrombopaggruppen. I fase 2b-studien hadde én pasient portvenetrombose rapportert som en behandlingsrelatert bivirkning (TEAE) i gruppene med lusutrombopag 2 mg og 4 mg. Én pasient hadde mesenterial venetrombose rapportert som en TEAE i gruppen med lusutrombopag 4 mg; to pasienter hadde mesenterial venetrombose rapportert som en TEAE i placebogruppen (se pkt. 4.4).

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering kan indusere en overdreven økning i trombocytall, og det kan deretter utløse en medisinsk tilstand som kan medføre trombose og tromboemboli. Det er intet spesifikt antidot ved overdosering med lusutrombopag. Trombocytall skal måles hyppig, og pasientens tilstand skal observeres nøye. Da lusutrombopags proteinbindingsgrad i serum er høy, antas ikke hemodialyse å være effektivt.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, andre systemiske hemostatika, ATC-kode: B02BX07

#### Virkningsmekanisme

Lusutrombopag er en oralt aktiv TPO-reseptoragonist. Lusutrombopag virker på hematopoietiske stamceller og det transmembrane domenet til humane TPO-reseptorer som uttrykkes i megakaryocytter, ved å stimulere megakaryocytene til å proliferere og differensiere via en tilsvarende signaltransduksjonsvei for oppregulering av produksjon som den som brukes av endogent TPO, og medfører dermed trombocytopenese.

### Klinisk effekt og sikkerhet

To randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte, fase 3-studier ble gjennomført for å evaluere lusutrombopag mot placebo hos trombocytopenene (trombocytall < 50 000/mikrol) forsøkspersoner med kronisk leversykdom (Child-Pugh klasse A og B) som gjennomgikk elektive invasive prosedyrer (unntatt laparotomi, torakotomi, kraniotomi, åpen hjertekirurgi, organreseksjon eller delvis organreseksjon) i Japan (M0631 (L-PLUS 1)) og flere land (M0634 (L-PLUS 2)). Forsøkspersoner ble randomisert til enten 3 mg lusutrombopag eller placebo i forholdet 1:1. Randomiseringen ble stratifisert etter trombocytall ved screening/baseline og primær invasiv prosedyre. Studielegemiddel ble gitt oralt i opptil 7 dager. På dag 5 til dag 7 ble trombocytallet målt før studielegemidlet ble gitt. Administrasjon av studielegemiddel ble stoppet hvis trombocytallet var  $\geq 50\ 000$ /mikrol sammen med en økning  $\geq 20\ 000$ /mikrol fra baseline.

Invasiv prosedyre ble gjennomført mellom dag 9 og 14.

I studie M0631 fikk 96 forsøkspersoner lusutrombopag eller placebo én gang daglig: 48 forsøkspersoner i lusutrombopaggruppen og 48 forsøkspersoner i placebogruppen. Åtte lusutrombopagbehandlede forsøkspersoner og 2 placebobehandlede forsøkspersoner fikk færre enn 7 dager med behandling da de oppfylte responderkriteriet før dag 7. Av de 48 forsøkspersonene i lusutrombopaggruppen, fikk 40 forsøkspersoner lusutrombopag i 7 dager, 4 forsøkspersoner i 6 dager, 1 forsøksperson i 5 dager og 3 forsøkspersoner i 4 dager. Av de 48 forsøkspersonene i placebogruppen, ble 46 behandlet i 7 dager og 2 ble behandlet i 4 dager.

I studie M0634 ble 215 forsøkspersoner randomisert: 108 til gruppen med lusutrombopag 3 mg og 107 til placebogruppen. Én forsøksperson i lusutrombopaggruppen trakk seg fra studien før studielegemiddel ble gitt. I lusutrombopaggruppen fikk 73/107 forsøkspersoner (68,2 %) studielegemidlet i 7 dager. Av de resterende forsøkspersonene i lusutrombopaggruppen fikk 15, 8 og 11 forsøkspersoner studielegemiddel i henholdsvis 4, 5 og 6 dager. I placebogruppen fikk 94/107 forsøkspersoner (87,9 %) studielegemidlet i 7 dager. Av de resterende forsøkspersonene i placebogruppen fikk 5, 4 og 4 forsøkspersoner studielegemiddel i henholdsvis 4, 5 og 6 dager.

Det primære endepunktet i studie M0631 var andelen av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon (dvs. oppnådde trombocytall > 50 000/mikrol) før den primære invasive prosedyren. Det primære endepunktet i studie M0634 var andelen av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon (dvs. oppnådde trombocytall > 50 000/mikrol) før den primære invasive prosedyren og ikke trengte tilleggsbehandling for blødninger fra randomisering til og med 7 dager etter den primære invasive prosedyren.

For å kunne foreta en sammenligning av resultatene på tvers av studie M0631 og M0634, som presentert i tabell 2 til tabell 5, ble data fra studie M0631 analysert på nytt basert på det primære endepunktet for studie M0634. Andelen av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon før den primære invasive prosedyren eller tilleggsbehandling for blødninger fra randomisering til og med 7 dager etter den primære invasive prosedyren var statistisk signifikant større i lusutrombopaggruppen sammenlignet med placebogruppen for den enkelte studie og samlet analyse (Tabell 2).

**Tabell 2 Andel av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon eller tilleggsbehandling**

	Studie M0631		Studie M0634		Totalt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Andel av forsøkspersoner [a] (antall forsøkspersoner)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Sammenligning med placebo [b]: Forskjell i andel (95 % KI)	61,8 (46,4, 77,2)		36,6 (24,6, 48,5)		44,4 (34,9, 54,0)	

	Studie M0631		Studie M0634		Totalt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
P-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Andel av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon før den primære invasive prosedyren eller tilleggsbehandling (inkludert trombocyttransfusjon) for blødninger fra randomisering til og med 7 dager etter den primære invasive prosedyren. I tillegg til forsøkspersoner som fikk trombocyttransfusjon, ble forsøkspersoner som ikke gjennomgikk en invasiv prosedyre, uavhengig av årsak, ansett som å ha fått trombocyttransfusjon.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med baseline trombocytall som stratum. I analysen av sammenslåtte data ble studie lagt til som stratum. P-verdi og konfidensintervall ble beregnet med Walds metode.

De viktigste sekundære endepunktene i studie M0631 og M0634 var

*Andel av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon i løpet av studien (dag 1 til og med dag 35)*

Andelen av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon i løpet av studien var signifikant større i lusutrombopaggruppene i de enkelte studiene og den samlede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppen sammenlignet med placebo (tabell 3).

**Tabell 3 Andel av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon i løpet av studien (dag 1 til dag 35)**

	Studie M0631		Studie M0634		Totalt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Andel av forsøkspersoner [a] (antall forsøkspersoner)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Sammenligning med placebo [b]: Forskjell i andel (95 % KI)	63,8 (48,7, 78,9)		34,7 (22,6, 46,8)		43,8 (34,2, 53,4)	
P-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Andel av forsøkspersoner som ikke trengte trombocyttransfusjon i løpet av studien (dvs. fra dag 1 til og med dag 35). I tillegg til forsøkspersoner som fikk trombocyttransfusjon, ble forsøkspersoner som ikke gjennomgikk en invasiv prosedyre, uavhengig av årsak, ansett som å ha fått trombocyttransfusjon.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med baseline trombocytall som stratum. I analysen av sammenslåtte data ble studie lagt til som stratum. P-verdi og konfidensintervall ble beregnet med Walds metode.

*Andel av respondere*

Andelen av forsøkspersoner som oppfylte responderkriteriet (definert som økning i trombocytall til  $\geq 50\ 000$ /mikrol sammen med en økning  $\geq 20\ 000$ /mikrol fra baseline) i løpet av studien var signifikant større i lusutrombopaggruppene i de enkelte studiene og den samlede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppen sammenlignet med placebo (tabell 4).

**Tabell 4 Andel av respondere**

	Studie M0631		Studie M0634		Totalt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Andel av forsøkspersoner [a] (antall forsøkspersoner)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Sammenligning med placebo [b]: Forskjell i andel (95 % KI)	68,4 (54,4, 82,3)		51,7 (41,1, 62,4)		56,9 (48,4, 65,4)	
P-verdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] En responder ble definert som en forsøksperson som oppnådde et trombocytall  $\geq 50\ 000$ /mikrol sammen med en økning  $\geq 20\ 000$ /mikrol fra baseline. En forsøksperson ble ansett som en ikke-responder hvis forsøkspersonen oppfylte responderkriteriet først etter trombocyttransfusjon.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med baseline trombocytall som stratum. I analysen av sammenslåtte data ble studie lagt til som stratum. P-verdi og konfidensintervall ble beregnet med Walds metode.

#### *Varighet av økning i trombocytall til $\geq 50\ 000$ /mikrol*

Varigheten av økningen i trombocytall til  $\geq 50\ 000$ /mikrol i studie M0631 og M0634 og den samlede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppen var signifikant lengre sammenlignet med placebo (tabell 5).

**Tabell 5 Varigheten av økningen i trombocytall til  $\geq 50\ 000$ /mikrol**

	Studie M0631		Studie M0634		Totalt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Totalt						
- n	48	48	107	107	155	155
- Median (dager)	21,1	3,4	15,1	1,0	17,3	1,8
- (Q1, Q3)	(13,7, 25,5)	(0,0, 11,3)	(6,6, 23,9)	(0,0, 9,2)	(9,7, 24,4)	(0,0, 9,5)
- P-verdi [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25-persentil; Q3 = 75-persentil

[a] P-verdi ble beregnet med van Elteren-testen med trombocytall som stratum. I analysen av sammenslåtte data ble studie lagt til som stratum.

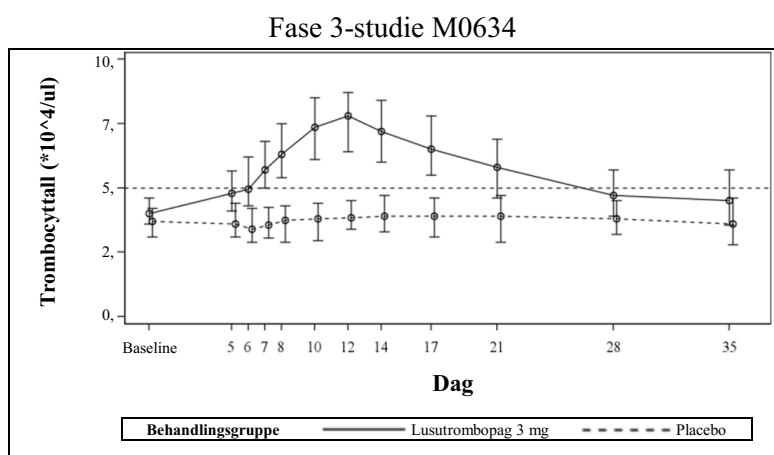
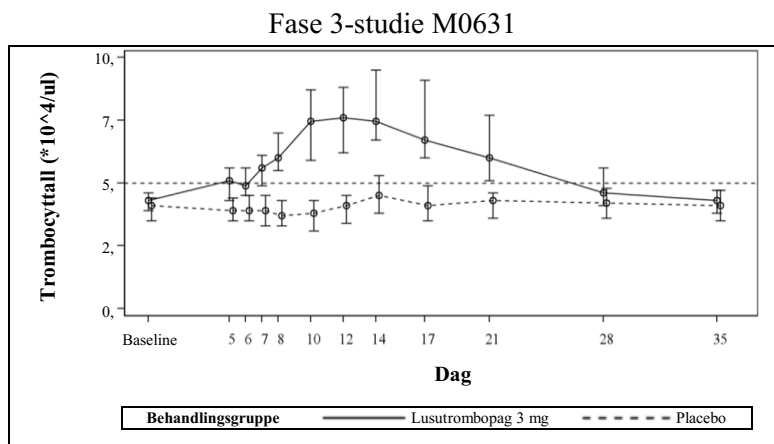
#### *Tidsforløp for trombocytall*

Gjennomsnittlig (spredning) maksimalt trombocytall hos forsøkspersoner uten trombocyttransfusjon i lusutrombopaggruppen i studie M0631 og M0634 var henholdsvis 90 200 (59 000 til 145 000)/mikrol og 86 900 (25 000 til 219 000)/mikrol, og median (spredning) tid for å oppnå maksimalt trombocytall var henholdsvis 14,0 (6 til 28) dager og 12,0 (5 til 35) dager, og trombocytallet forventes å falle etter dette.

Tidsforløpet for trombocytall hos lusutrombopagbehandlede forsøkspersoner uten trombocyttransfusjon og placebobehandlede forsøkspersoner med trombocyttransfusjon i studie M0631 og M0634 er presentert i figur 1.



**Figur 1 Tidsforløpsprofiler for trombocytall i fase 3-studiene hos trombocytopenne pasienter med kronisk leversykdom (lusutrombopagbehandlede forsøkspersoner uten trombocyttransfusjon og placebobehandlede forsøkspersoner med trombocyttransfusjon)**



#### *Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon*

I studie M0634 ble 3 forsøkspersoner med Child-Pugh klasse C leversykdom inkludert ved en feiltagelse (alle i lusutrombopaggruppen). Alle 3 fikk 7 dagers behandling med lusutrombopag. Disse begrensede dataene indikerer ikke noe unormalt mønster av trombocytalløkning i denne undergruppen.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Mulpleo i alle undergrupper av den pediatrik populasjonen ved trombocytopeni sekundært til leversykdom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Absorpsjon

Lusutrombopag absorberes med en maksimal konsentrasjon 6 til 8 timer etter oral administrasjon. Akkumuleringsforholdet for  $C_{\text{max}}$  og AUC er ca. 2 ved gjentatte doser én gang daglig, og steady-state plasmakonsentrasjon av lusutrombopag synes å oppnås etter dag 5. Farmakokinetikken til lusutrombopag var lik hos friske forsøkspersoner og populasjonen med kronisk leversykdom. Farmakokinetiske parametre hos pasienter med kronisk leversykdom er vist i tabell 6.

**Tabell 6 Farmakokinetiske parametre for lusutrombopag etter 3 mg dose én gang daglig hos trombocytopenne pasienter med kronisk leversykdom (studie M0634)**

$C_{max}$ (ng/ml)	$T_{max}$ (timer)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng·time/ml)	CL/F (l/time)
157 (34,7)	5,95 (2,03, 7,85)	2737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9.

Geometrisk gjennomsnitt (% CV) med unntak av  $T_{max}$ , som har median (spredning).

#### Matinteraksjon:

Matinntak (inkludert fettrike og kaloririke måltider) og samtidig inntak av kalsium har ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til lusutrombopag.

#### Distribusjon

Bindingsgrad til humane plasmaproteiner er  $\geq 99,9\%$ . Gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tilsynelatende distribusjonsvolum i terminalfasen til lusutrombopag hos friske voksne forsøkspersoner (n = 16) var 39,5 liter (23,5 %).

Hos rotter indikerte resultater at lusutrombopag og dets metabolitter overføres til fosteret via placenta.

#### Biotransformasjon

Lusutrombopag er et substrat for P-gp og BCRP, men er ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1. I den humane massebalansestudien med [<sup>14</sup>C]-lusutrombopag var uendret lusutrombopag (97 % av radioaktiviteten i plasma) den viktigste sirkulerende komponenten, og metabolittene, slik som desheksyl,  $\beta$ -oksidert karboksylsyre, taurinkonjugatet av  $\beta$ -oksidert karboksylsyre og acylglukuronid, ble påvist med mindre enn 2,6 % av radioaktiviteten i plasma. I feces var komponentene med radioaktivitet uendret lusutrombopag (16 % av administrert radioaktivitet) og  $\beta$ -oksidasjonsrelaterte metabolitter (35 % av administrert radioaktivitet), noe som indikerer at lusutrombopag først metaboliseres ved  $\omega$ -oksidasjon og deretter metaboliseres ved  $\beta$ -oksidasjon av O-heksylsidedkjeden. *In vitro*-studier viste at CYP4-enzymene, inkludert CYP4A11 og delvis CYP3A4, bidro til  $\omega$ -oksidasjon med dannelse av 6-hydroksylert lusutrombopag. Legemiddelinteraksjoner via hemming og induksjon av CYP4A-enzymene har ikke blitt rapportert ved klinisk bruk. Derfor er det lite sannsynlig at induktorer og hemmere av CYP4A-enzymene, inkludert CYP4A11, påvirker farmakokinetikken til lusutrombopag.

Lusutrombopag har lavt potensial til å hemme CYP-enzymene (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5) og til å indukere både CYP-enzymene (CYP1A2, 2C9 og 3A4) og UGT-enzymene (UGT1A2, 1A6 og 2B7). Lusutrombopag har også lavt potensial til å hemme P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og BSEP. Lusutrombopag anses ikke å påvirke farmakokinetikken til legemidler som brukes samtidig og er substrater for disse enzymene eller transportørene.

#### Eliminasjon

Lusutrombopag utskilles hovedsakelig fekal hos mennesker (ca. 83 % i feces og 1 % i urin).

Geometrisk gjennomsnitt for  $t_{1/2}$  (% variasjonskoeffisient) var 38,3 timer (18,7 %) etter gjentatte orale doser av 3 mg lusutrombopag.

#### Linearitet/ikke-linearitet

Både  $C_{max}$  og AUC for lusutrombopag øker doseproporsjonalt i doseområdet ved gjentatte orale doser på 0,25 til 4 mg én gang daglig hos pasienter med kronisk leversykdom.

#### Farmakokinetikk i undergrupper

##### Alder, kjønn og etnisitet

En populasjonsfarmakokinetisk analyse med plasmakonsentrasjoner av lusutrombopag fra kliniske studier med lusutrombopag identifiserte ingen klinisk relevant effekt av alder, kjønn eller etnisitet på farmakokinetikken til lusutrombopag.

##### Pediatrik populasjon

Det foreligger ingen farmakokinetikkdata fra barn.

### *Nedsatt nyrefunksjon*

Lusutrombopag utskilles i svært liten grad i urin (ca. 1 %). En populasjonsfarmakokinetisk analyse med plasmakonsentrasjoner av lusutrombopag fra kliniske studier med lusutrombopag identifiserte ingen klinisk relevant effekt av nyrefunksjon på farmakokinetikken til lusutrombopag.

### *Nedsatt leverfunksjon*

Lett og moderat nedsatt leverfunksjon (lett, Child-Pugh klasse A; moderat, Child-Pugh klasse B) forventes å ha liten effekt på farmakokinetikken til lusutrombopag. Forskjellene i farmakokinetikken til en 0,75 mg enkeltdose av lusutrombopag var relativt små hos både forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med den friske matchede kontrollgruppen. AUC-forholdet sammenlignet med den friske matchede kontrollgruppen var 1,05 hos forsøkspersoner med lett nedsatt leverfunksjon og 1,20 hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon.

Området for observert  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\tau}$  overlappet mellom pasienter med Child-Pugh klasse A, B og C.  $C_{max}$  og  $AUC_{0-\tau}$  for alle pasienter med Child-Pugh klasse C overskred ikke maksimalverdiene for Child-Pugh klasse A og klasse B. På grunn av begrenset tilgjengelig informasjon skal lusutrombopag ikke brukes hos pasienter med Child-Pugh klasse C med mindre forventet fordel er større enn forventet risiko.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Lusutrombopag stimulerer ikke trombocyttoproduksjon hos artene brukt i toksikologiundersøkelser, på grunn av unik spesifisitet for humane TPO-reseptorer. Data fra toksikologiprogrammet hos disse dyrene viser derfor ikke mulige bivirkninger relatert til overdreven farmakologisk effekt hos mennesker.

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

Hos rotter skiller lusutrombopag og dets metabolitter ut i melk, og konsentrasjonen i melk faller tilsvarende som i plasma.

### Toksisitet ved gjentatt dosering

Hovedfunnene vedrørende toksisitet forbundet med bruk av lusutrombopag omfattet PT- og APTT-forlengelse (rotter), økt aktivitet av ALAT og ASAT i plasma (rotter og hunder), binyretoksisitet (rotter og hunder), lesjoner i hud og formage (rotter) og nyretoksisitet (rotter).

Høy dose (10 mg/kg/dag) og langtidsbehandling (8 uker) med lusutrombopag medfører en risiko for fibrose i benmargen via human TPO-reseptor basert på resultatene fra en studie med TPOR-Ki/Shi-mus med "knock-in" av kimert transmembrant domene av human TPO-reseptor i musens TPO-reseptor.

### Karsinogenese

Lusutrombopag var ikke karsinogent hos mus ved doser opptil 20 mg/kg/dag hos hanner og hunner (en dose på minst 45 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC), eller rotter ved doser opptil 20 mg/kg/dag hos hanner og 2 mg/kg/dag hos hunner (en dose på henholdsvis 49 og 30 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC).

### Mutagenese

Lusutrombopag var ikke gentoksisisk når det ble testet i en bakteriell reversmutasjonstest, en kromosomavvikstest med dyrkede lungeceller fra kinesisk hamster og en *in vivo* mikronukleustest med benmargsceller fra mus.

### Fertilitet

Lusutrombopag påvirker ikke fertilitet hos hann- eller hunnrøtter eller tidlig embryoutvikling ved doser opptil 100 mg/kg/dag (henholdsvis 176 og 252 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC).

### Embryo-føtal utvikling

Lusutrombopag viste ikke teratogenitet hos rotter og kaniner ved opptil henholdsvis 80 mg/kg/dag og 1000 mg/kg/dag. Ingen effekter på levedyktighet hos fostre eller embryo-føtal utvikling ble registrert hos kaniner ved doser opptil 1000 mg/kg/dag (161 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC). Hos rotter var det bivirkninger av lusutrombopag på intrauterin fostervekst og skjelettmorfologi som følger: hemming av intrauterin fostervekst (lav fostervekt og redusert antall ossifiserte ribben) ved 80 mg/kg/dag, høy insidens av overtallige korte halsvirvler ved 40 mg/kg/dag eller mer, og høy insidens av overtallige korte torakolumbalvirvler ved 4 mg/kg/dag eller mer. Hemming av intrauterin fostervekst samt overtallige halsvirvler forekom ved doser (40 mg/kg/dag eller mer) som viste maternal toksisitet. Overtallige korte torakolumbalvirvler ble imidlertid observert ved doser uten maternal toksisitet. Endringene ble også registrert hos F1-avkom på postnatal dag (PND) 4 ved 12,5 mg/kg/dag eller mer i studien av pre- og postnatal utvikling, men modne F1-dyr hadde ingen overtallige lange eller korte torakolumbalvirvler. Basert på resultatene ble høyeste nivå uten observerte bivirkninger (NOAEL, no observed adverse effect level) anslått å være nær 4 mg/kg/dag i studien av embryo-føtal utvikling hos rotter (23 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC).

### Pre- og postnatal utvikling

I studien av pre- og postnatal utvikling hos rotter ved doser opptil 40 mg/kg/dag, var det bivirkninger av lusutrombopag på postnatal utvikling ved 40 mg/kg/dag som følger: forlenget gestasjonsperiode hos hunner, lav levedyktighet før avvenning, forsinket postnatal vekst, slik som forsinket negativ geotakse eller forsinket øyelokksåpning, lav kroppsvekt hos avkom, lav fertilitetsindeks hos hunner, tendens til lavt antall gule legemer eller implantasjoner og tendens til økt antall preimplantasjonstap og et unormalt klinisk tegn som fremtredende årringer på halen etter avvenning. Det var ingen effekter på drektighetsforløp, fødsel, diegiving hos F0-hunner og postnatal utvikling hos F1-avkom ved doser opptil 12,5 mg/kg/dag (89 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på AUC).

### Fototoksisitet

Lusutrombopag viste ikke fototoksisk potensial i studien av hudfototoksisitet hos hårløse mus ved doser opptil 500 mg/kg (96,3 mikrog/ml) (613 ganger human klinisk eksponering hos voksne basert på  $C_{max}$  [0,157 mikrog/ml]).

### Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier for evaluering av miljørisiko har vist at lusutrombopag har potensiale til å være svært bestandig, svært bioakkumulativt og toksisk for miljøet.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

#### Tablettkjerne

Mannitol

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumoksid

Natriumlaurylsulfat

Hydroksypropylcellulose

Karmellosekalsium

Magnesiumstearat

Filmdrasjering  
Hypromellose  
Titandioksid  
Trietylsitrat  
Talkum  
Rødt jernoksid (E172)

## **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

## **6.3 Holdbarhet**

4 år.

## **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Blisterpakning av OPA/aluminiumsfolie/PVC-film med gjennomtrykksfolie av aluminium, pakket i en eske. Hver eske inneholder 7 filmdrasjerte tabletter.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Dette legemidlet kan utgjøre en miljørisiko (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Nederland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1348

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

02/2019

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Nederland

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

Legemiddel underlagt reseptplikt.

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

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

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

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



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mupleo 3 mg tabletter, filmdrasjerte  
lusutrombopag

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg lusutrombopag

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER****4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

7 filmdrasjerte tabletter

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Oral bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Nederland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/18/1348

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Mupleo

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ  
GJENNOMTRYKKSPAKNINGER (BLISTER)**

**BLISTERPAKNING**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Mupleo 3 mg tabletter, filmdrasjerte  
lusutrombopag

**2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Shionogi

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

### Mupleo 3 mg tabletter, filmdrasjerte lusutrombopag

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Mupleo er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Mupleo
3. Hvordan du bruker Mupleo
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Mupleo
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Mupleo er og hva det brukes mot**

Mupleo inneholder virkestoffet lusutrombopag som tilhører en legemiddelgruppe som kalles trombopoietinreseptoragonister. Legemidlet bidrar til å øke antall *blodplater* i blodet. Blodplater er blodkomponenter som bidrar til at blodet leverer seg og dermed forebygger blødninger.

Mupleo brukes til å **redusere risikoen for blødninger under operasjoner og andre prosedyrer** (inkludert tanntrekking og endoskopi). Det gis til voksne som har lavt antall blodplater på grunn av kronisk leversykdom.

#### **2. Hva du må vite før du bruker Mupleo**

**Bruk ikke Mupleo:**

- **dersom du er allergisk** overfor lusutrombopag eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6 under "*Sammensetning av Mupleo*").
  - **Sjekk med legen** om dette gjelder deg før du tar Mupleo

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Rådfør deg med legen:

- **dersom du har risiko for blodpropp** i vener eller arterier, eller dersom du tidligere har hatt blodpropp
- **dersom du har alvorlig leversykdom**
- **dersom milten din har blitt fjernet**
- **dersom du får interferonbehandling.**

► **Rådfør deg med lege** før du bruker Mupleo, hvis noe av dette er aktuelt.

**Tegn på blodpropp:** vær oppmerksom på tegnene nedenfor:

- **hevelser, smerter, varme, rødhet,** eller ømhet i **bena**
- **plutselig kortpustethet,** spesielt med stikkende smerter i brystet eller rask pust
- **smerter i buken** (magen), hevelse i buken, blod i avføringen.
  - **Oppsøk legehjelp umiddelbart** hvis du merker noe av dette.

### **Barn og ungdom**

Ikke gi dette legemidlet til barn eller ungdom under 18 år, da legemidlet ikke er undersøkt hos barn og ungdom.

### **Andre legemidler og Mupleo**

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

### **Graviditet og amming**

**Ta ikke Mupleo** dersom du er gravid, med mindre legen spesifikt anbefaler det. Effekten av Mupleo under graviditet er ikke kjent.

- **Rådfør deg med lege** dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.
- **Bruk sikker prevensjon** mens du tar Mupleo.
- **Dersom du blir gravid** under behandling med Mupleo, rådfør deg med legen **umiddelbart**.

**Du skal ikke amme under behandling** med Mupleo, da det ikke er kjent om legemidlet går over i morsmelk.

→ **Dersom du allerede ammer,** rådfør deg med legen umiddelbart.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Mupleo har ingen kjent påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

### **Mupleo inneholder natrium**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Mupleo**

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du er usikker.

**Anbefalt dose:** ta én tablett én gang daglig, til samme tid hver dag, i kun syv dager. Ta tablettene med væske og svelg den hel. Ikke tygg, del eller knus tablettene. Du kan ta den med mat eller mellom måltider.

Behandlingen vil starte minst 8 dager før din operasjon eller prosedyre. Du må ikke endre dosen eller tidspunktet du tar Mupleo med mindre legen eller apoteket ber deg gjøre det.

**Dersom du har alvorlig leversykdom,** rådfør deg med legen før du tar Mupleo.

### **Dersom du tar for mye**

Dersom du har tatt for mye av Mupleo, rådfør deg med legen eller dra til sykehuset. Hvis mulig, vis frem pakningen eller dette pakningsvedlegget. Du kan bli overvåket for bivirkninger forbundet med for mange blodplater, slik som blodpropp (se avsnitt 2 "*Advarsler og forsiktighetsregler*" og avsnitt 4 "*Mulige bivirkninger*").

### **Dersom du har glemt å ta en tablett**

Dersom du glemmer en tablett med Mupleo, ta den så snart du husker det samme dag.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemt tablett.

### **Dersom du avbryter behandling med Mulpleo**

Du må ikke avbryte behandling med Mulpleo uten å rådføre deg med legen, og ikke ta Mulpleo i mer enn 7 dager.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

## **4. Mulige bivirkninger**

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

### **Høyere risiko for blodpropp**

Noen personer kan ha høyere risiko for blodpropp, inkludert personer med leversykdom, og legemidler som Mulpleo kan forverre dette problemet.

**Tegn på blodpropp:** vær oppmerksom på tegnene nedenfor:

- **hevelser, smerter, varme, rødhet,** eller ømhet i **bena**
- **plutselig kortpustethet,** spesielt med stikkende smerter i brystet eller rask pust
- **smerter i buken** (magen), hevelse i buken, blod i avføringen.

► **Oppsøk legehjelp umiddelbart** hvis du merker noe av dette.

### **Vanlige bivirkninger**

*(kan ramme opptil 1 av 10 personer)*

- Hodepine
- Kvalme
- Blodpropp i leveren (portvenetrombose)
- Utslett.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Mulpleo**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.



## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Mulpleo

- Virkestoff er lusutrombopag. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 3 mg lusutrombopag.
- Andre innholdsstoffer er:
  - **Tablettkjerne:** mannitol, mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumoksid, natriumlaurylsulfat, hydroksypropylcellulose, karmellosekalsium og magnesiumstearat
  - **Filmdrasjering:** hypromellose, titandioksid, trietylsitrat, talkum og rødt jernoksid (E172)

### Hvordan Mulpleo ser ut og innholdet i pakningen

Mulpleo 3 mg filmdrasjerte tabletter er lyserøde, 7 mm, runde, filmdrasjerte tabletter preget med Shionogi-merket over identifikasjonskoden "551" på den ene siden, og preget med styrken "3" på den andre siden.

Mulpleo leveres i blisterpakninger av aluminium i en eske med 7 filmdrasjerte tabletter.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Nederland

### Tilvirker

Shionogi B.V.  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Nederland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

**AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, FR, HR, HU, IE, IS, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK**  
Shionogi B.V. Tel/Tel./Тел./Тlf/Tél/Puh/Sími/Tηλ:  
+31 (0) 207038327  
contact@shionogi.eu

**DE**  
Shionogi GmbH  
Tel: +49 (0)89 2109 3049  
kontakt@shionogi.eu

**ES**  
Shionogi SLU  
Tel: +34 911 239 258  
contacta@shionogi.eu

**IT**  
Shionogi Srl  
Tel: +39 06 94 805 118  
contattaci@shionogi.eu

### UK

Shionogi B.V.  
Tel: +44 (0)20 3053 4190  
contact@shionogi.eu

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

### Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.