

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mupleo 3 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg lusutrombopag.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, 7,0 mm runde filmovertrukne tabletter præget med Shionogi-varemærket over identifikator-koden "551" på den ene side og præget på den anden side med styrken "3".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Mupleo er indiceret til behandling af svær trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk leversygdom, der får foretaget invasive indgreb (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Dosering

Den anbefalede dosis lusutrombopag er 3 mg lusutrombopag en gang dagligt i 7 dage.

Indgrebet skal udføres fra dag 9 efter start på lusutrombopag-behandlingen. Trombocytallet skal måles før indgrebet.

Oversprungen dosis

Hvis en dosis springes over, skal den tages snarest muligt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Behandlingsvarighed

Mupleo må ikke tages i længere end 7 dage.

Specielle populationer

Ældre patienter

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller ældre (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

På grund af begrænset tilgængelig information er Mulpleos sikkerhed og virkning ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C) (se pkt. 4.4 og 5.1). Dosisjustering forventes ikke hos disse patienter. Behandling med lusutrombopag må kun påbegyndes hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvis de forventede fordele opvejer de forventede risici (se pkt. 4.4 og 5.2). Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (Child-Pugh klasse A) til moderat (Child-Pugh klasse B) nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Lusutrombopags sikkerhed og virkning hos børn og unge (< 18 år) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Mulpleo er til oral anvendelse. Den filmovertrukne tablet skal tages en gang dagligt sammen med væske, skal sluges hel og må ikke tygges, deles eller knuses. Den kan tages sammen med eller uden mad.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

Patienter med kronisk leversygdom har en risiko for portvenetrombose og mesenterisk venetrombose. Risikoen kan være øget som følge af et invasivt indgreb. Tromboemboliske og trombotiske komplikationer vides at forekomme med trombopoietin (TPO)-receptoragonister baseret på virkningsmekanismen, der er forbundet med et forhøjet antal trombocytter. Der bør udvises forsigtighed med hensyn til tromboemboliske hændelser efter invasive indgreb samt efter behandling uanset trombocytaltal. Hos patienter med trombose eller tromboemboli, med trombose eller tromboemboli i anamnesen, med manglende hepatopetal blodgennemstrømning i hovedgrenen af portvenen eller med medfødt koagulopati kan risikoen for trombose eller tromboemboli øges. Disse patienter skal overvåges klinisk, når de behandles med lusutrombopag.

Svært nedsat leverfunktion

Der foreligger begrænset information om anvendelsen af lusutrombopag til patienter med svært (Child-Pugh klasse C) nedsat leverfunktion (se pkt. 5.1). Lusutrombopag må kun anvendes hos sådanne patienter, hvis de forventede fordele opvejer de forventede risici (se pkt. 4.2 og 5.2). Grundet disse patienters ustabile natur skal de støttes i henhold til klinisk praksis ved nøje at overvåge for tidlige tegn på forværring af eller nyopdukket hepatisk encefalopati, ascites og trombose- eller blødningstendens via leverfunktionskontroller, tests, der anvendes til at vurdere størkningsstatus, og via billeddannelse af den portale vaskulatur efter behov. Selvom en dosisjustering ikke er nødvendig for disse personer, skal trombocytaltallet måles mindst én gang ca. 5 dage efter den første dosis og derefter efter behov. Der skal tages passende forholdsregler, såsom seponering af lusutrombopag, hvis trombocytaltallet når $\geq 50.000/\mu\text{l}$ som et resultat af en stigning på $20.000/\mu\text{l}$ fra baseline.

Anvendelse til patienter med kronisk leversygdom, der gennemgår invasive indgreb

Lusutrombopag skal anvendes, når risikoen for blødning anses for at være høj i henhold til kliniske laboratorieresultater, såsom trombocytaltal og resultater for koagulations-fibrinolysesystemet, kliniske symptomer og typen af det invasive indgreb. Lusutrombopags virkning og sikkerhed er ikke klarlagt, når det administreres før laparotomi, torakotomi, åben hjertekirurgi, kraniotomi eller organfjernelse.

Genbehandling

Der er begrænsede oplysninger om anvendelsen af lusutrombopag hos patienter, der tidligere har været eksponeret for lusutrombopag.

Anvendelse til patienter med splenektomi i anamnesen

Lusutrombopags virkning og sikkerhed er ikke klarlagt, når det administreres til patienter med splenektomi i anamnesen. Trombocytallet skal nøje overvåges hos patienter med splenektomi i anamnesen, som bliver behandlet med lusutrombopag.

Administration sammen med interferonpræparater

Interferonpræparater har vist sig at reducere trombocytaltal, hvilket man bør tage i betragtning, når lusutrombopag administreres sammen med interferonpræparater.

Patienter med en legemsvægt <45 kg

Der er begrænsede oplysninger om anvendelsen af lusutrombopag hos patienter med en legemsvægt <45 kg. Trombocytallet skal måles mindst én gang ca. 5 dage efter den første dosis og derefter efter behov. Der skal tages passende forholdsregler, såsom seponering af lusutrombopag, hvis trombocytallet når $\geq 50.000/\mu\text{l}$ som et resultat af en stigning på $20.000/\mu\text{l}$ fra baseline.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

P-gp- og BCRP-inhibitorer

Lusutrombopag er et substrat for P-gp og BCRP, men ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3 og OCT1. I det kliniske lægemiddelinteraktionsstudie øgede samtidig administration af ciclosporin, en P-gp- og BCRP-dobbeltinhibitor C_{max} - og AUC_{inf} -værdier af lusutrombopag med ca. 20 % sammenlignet med lusutrombopag-administration alene. Derfor kan en mulig interaktion med enten P-gp- eller BCRP-inhibitorer ikke udelukkes, men en dosisjustering er ikke nødvendig ved den anbefalede kliniske dosering på 3 mg hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion

Mulpleo skal anvendes sammen med kontraktion (se underpkt. Graviditet og pkt. 5.3).

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af lusutrombopag til gravide kvinder. Data fra dyreforsøg er utilstrækkelige hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Lusutrombopag bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraktion.

Amning

Det er ukendt, om lusutrombopag eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Studier med dyr har vist, at lusutrombopag udskilles i mælken hos diegivende rotter (se pkt. 5.3). En risiko for det ammede barn kan derfor ikke udelukkes. Mulpleo må ikke administreres til ammende kvinder, da det blev udskilt i modermælken hos dyr.

Fertilitet

Lusutrombopag påvirkede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter ved doser på op til 176 og 252 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC hos hhv. mænd og kvinder (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Lusutrombopag har ingen kendt påvirkning af evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofil

De mest almindelige bivirkninger var hovedpine (4,7 %, 8/171 patienter i lusutrombopag-gruppen, 3,5 %, 6/170 patienter i placebogruppen), kvalme (2,3 %, 4/171 patienter i lusutrombopag-gruppen, 4,1 %, 7/170 patienter i placebogruppen), portvenetrombose (1,2 %, 2/171 patienter i lusutrombopag-gruppen, 1,2 %, 2/170 patienter i placebogruppen) og udslæt (1,2 %, 2/171 patienter i lusutrombopag-gruppen, 0 %, 0/170 patienter i placebogruppen).

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger med 3 mg lusutrombopag en gang dagligt i op til 7 dage i randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med trombocytopeniske patienter med kronisk leversygdom, der gennemgår et invasivt indgreb, (M0626, M0631 og M0634; N=171) er opstillet i tabel 1 i henhold til MedDRA systemorganklasse.

Tabel 1 Bivirkninger

Systemorganklasse	Bivirkning - Almindelig
Nervesystemet	Hovedpine
Mave-tarm-kanalen	Kvalme
Lever og galdeveje	Portvenetrombose
Hud og subkutane væv	Udslæt

^a Hyppighedskategori: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og meget sjælden ($< 1/10.000$).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Trombotiske/tromboemboliske komplikationer

Portvenetrombose er blevet rapporteret i fase III, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede kliniske studier med 3 mg lusutrombopag en gang dagligt i op til 7 dage (1,2 %, 2/171 patienter). Forekomsten var sammenlignelig med forekomsten hos placebogruppen (1,2 %, 2/170 patienter). Der blev rapporteret et tilfælde af ventrikulær trombose i hjertet (0,6 %, 1/171) alene i gruppen med lusutrombopag. I fase IIb-studiet blev portvenetrombose hos en patient rapporteret som en uønsket hændelse, der opstod under behandlingen (*treatment-emergent adverse event*, TEAE), i grupperne med lusutrombopag 2 mg og 4 mg. En patient havde mesenterisk venetrombose rapporteret som en TEAE i gruppen med lusutrombopag 4 mg. 2 patienter havde mesenterisk venetrombose rapporteret som en TEAE i placebogruppen (se pkt. 4.4).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

En overdosering kan inducere en kraftig stigning af trombocytallet, og det kan efterfølgende fremkalde en medicinsk tilstand, der kan forårsage trombose eller tromboemboli. Der er ingen specifik antidot mod en overdosering af lusutrombopag. Trombocytallet skal måles hyppigt, og patientens tilstand skal observeres nøje. Da proteinbindingshastigheden i serum for lusutrombopag er høj, menes hæmodialyse ikke at være effektiv.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Hæmostatika, andre systemiske hæmostatika, ATC-kode: B02BX07

Virkningsmekanisme

Lusutrombopag er en oralt aktiv TPO-receptoragonist. Lusutrombopag virker på de hæmatopoietiske stamceller og på det transmembrane domæne af humane TPO-receptorer udtrykt i megakaryocytter, hvor de stimulerer megakaryocytterne til at formere sig og differentiere via en lignende signaltransduktionsvej for opregulering af produktionen som den, der anvendes af endogent TPO, hvilket således fører til trombocytopoiese.

Klinisk virkning og sikkerhed

To fase III, randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier blev udført for at evaluere lusutrombopag *versus* placebo hos trombocytopeniske (trombocytal < 50.000/ μ l) personer med kronisk leversygdom (Child-Pugh klasse A og B), der gennemgik elektive invasive indgreb (ekskl. laparotomi, torakotomi, kraniotomi, åben hjertekirurgi, organresektion eller delvis organresektion) i Japan (M0631 (L-PLUS 1)) og flere lande (M0634 (L-PLUS 2)). Personerne blev randomiseret til enten 3 mg lusutrombopag eller placebo i forholdet 1:1. Randomiseringen blev stratificeret ved hjælp af trombocytallet ved screening/*baseline* og det primære invasive indgreb. Studielægemidlet blev administreret oralt i op til 7 dage. På dag 5 til dag 7 blev trombocytallet målt før administration af studielægemidlet. Administrationen af studielægemiddel blev stoppet, hvis trombocytallet var \geq 50.000/ μ l sammen med en stigning på \geq 20.000/ μ l fra *baseline*.

Der blev udført invasive indgreb fra dag 9 til dag 14.

I studie M0631 fik 96 personer lusutrombopag eller placebo en gang dagligt: 48 personer i lusutrombopaggruppen og 48 personer i placebogruppen. 8 personer behandlet med lusutrombopag og 2 personer behandlet med placebo fik under 7 dages behandling, da de opfyldte kriteriet for respons før dag 7. Blandt de 48 personer i lusutrombopaggruppen fik 40 personer lusutrombopag i 7 dage, 4 personer i 6 dage, 1 person i 5 dage og 3 personer i 4 dage. Blandt de 48 personer i placebogruppen blev 46 behandlet i 7 dage, og 2 personer blev behandlet i 4 dage.

I studie M0634 blev 215 personer randomiseret i studiet: 108 i gruppen med lusutrombopag 3 mg og 107 i placebogruppen. En person i lusutrombopaggruppen trak sig ud af studiet før administration af studielægemiddel. I lusutrombopaggruppen fik 73/107 personer (68,2 %) studielægemidlet i 7 dage. Ud af de resterende personer i lusutrombopaggruppen fik 15, 8 og 11 personer studielægemidlet i hhv. 4, 5 og 6 dage. I placebogruppen fik 94/107 personer (87,9 %) studielægemidlet i 7 dage. Ud af de resterende personer i placebogruppen fik 5, 4 og 4 personer studielægemidlet i hhv. 4, 5 og 6 dage.

Det primære endepunkt i studie M0631 var andelen af personer, der ikke havde behov for trombocyttransfusion (dvs. opnåede et trombocytal på $>50.000/\mu$ l) før det primære invasive indgreb. Det primære endepunkt i studie M0634 var andelen af personer, som ikke havde behov for en trombocyttransfusion (dvs. opnåede et trombocytal på $>50.000/\mu$ l) før det primære invasive indgreb,

og som ikke fik nødbehandling for blødning fra randomisering til og med 7 dage efter det primære invasive indgreb.

For at tillade en overordnet sammenligning af resultaterne i studie M0631 og M0634 som vist i tabel 2 til tabel 5 blev data fra studie M0631 analyseret igen i henhold til det primære endepunkt for studie M0634. Andelen af personer, som ikke havde behov for trombocyttransfusion før det primære invasive indgreb, og som ikke fik nødbehandling for blødning fra randomisering til og med 7 dage efter det primære invasive indgreb, var statistisk signifikant større i lusutrombopaggruppen sammenlignet med placebogruppen for det individuelle studie og de puljede analyser (tabel 2).

Tabel 2 Andel af personer, som ikke havde behov for en trombocyttransfusion og ikke fik nødbehandling

	Studie M0631		Studie M0634		Samlet	
	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 af personer [a] (antal personer)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Sammenligning med placebo [b]: Forskel i andel (95 % CI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Andel af personer, som ikke havde behov for trombocyttransfusion før det primære invasive indgreb og ikke havde behov for nødbehandling (herunder trombocyttransfusion) for blødning fra randomisering til og med 7 dage efter det primære invasive indgreb. Foruden personer, som fik trombocyttransfusion, blev personer, som ikke fik et invasivt indgreb uanset årsag, anset for at have fået trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytantal ved *baseline* som stratum. I analysen for puljede data blev studiet tilføjet som et stratum. P-værdien og konfidensintervallet blev beregnet ved hjælp af Wald-metoden.

Det primære sekundære endepunkt i studie M0631 og M0634 var

Andel af personer, som ikke havde behov for trombocyttransfusion i løbet af studiet (dag 1 til og med dag 35)

Andelen af personer, som ikke havde behov for en trombocyttransfusion i løbet af studiet, var signifikant større i lusutrombopaggrupperne i de individuelle studier og den puljede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppe sammenlignet med placebo (tabel 3).

Tabel 3 Andel af personer, som ikke havde behov for trombocyttransfusion i løbet af studiet (dag 1 til og med dag 35)

	Studie M0631		Studie M0634		Samlet	
	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 af personer [a] (antal personer)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Sammenligning med placebo [b]: Forskel i andel (95 % CI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Andel af personer, som ikke havde behov for trombocyttransfusion i løbet af studiet (dvs. fra dag 1 til og med dag 35). Foruden personer, som fik trombocyttransfusion, blev personer, som ikke fik et invasivt indgreb uanset årsag, anset for at have fået trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytantal ved *baseline* som stratum. I analysen for puljede data blev studiet tilføjet som et stratum. P-værdien og konfidensintervallet blev beregnet ved hjælp af Wald-metoden.

Andel af personer med respons

Andelen af personer, som opfyldte kriteriet for respons (defineret som en stigning i trombocytallet til $\geq 50.000/\mu\text{l}$ med en stigning på $\geq 20.000/\mu\text{l}$ fra *baseline*) i løbet af studiet, var signifikant større i

lusutrombopaggrupperne i de individuelle studier og den puljede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppe sammenlignet med placebo (tabel 4).

Tabel 4 Andel af personer med respons

	Studie M0631		Studie M0634		Samlet	
	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 af personer [a] (antal personer)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Sammenligning med placebo [b]: Forskel i andel (95 % CI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-værdi	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] En person med respons blev defineret som en person, der opnåede et trombocytaltal på $\geq 50.000/\mu\text{l}$ med en stigning på $\geq 20.000/\mu\text{l}$ fra *baseline*. En person blev anset for ikke at have responderet, hvis personen først opfyldte kriteriet for respons efter en trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytaltal ved *baseline* som stratum. I analysen for puljede data blev studiet tilføjet som et stratum. P-værdien og konfidensintervallet blev beregnet ved hjælp af Wald-metoden.

Varighed af stigning i trombocytaltal til $\geq 50.000/\mu\text{l}$

Varigheden af stigningen i trombocytaltallet til $\geq 50.000/\mu\text{l}$ i studie M0631 og M0634 og den puljede (studie M0631 og M0634) lusutrombopaggruppe var signifikant større sammenlignet med placebo (tabel 5).

Tabel 5 Varighed af stigningen i trombocytaltal til $\geq 50.000/\mu\text{l}$

	Studie M0631		Studie M0634		Samlet	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
I alt						
- n	48	48	107	107	155	155
- Median (dage)	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-værdi [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag, Q1 = 25. percentil, Q3 = 75. percentil

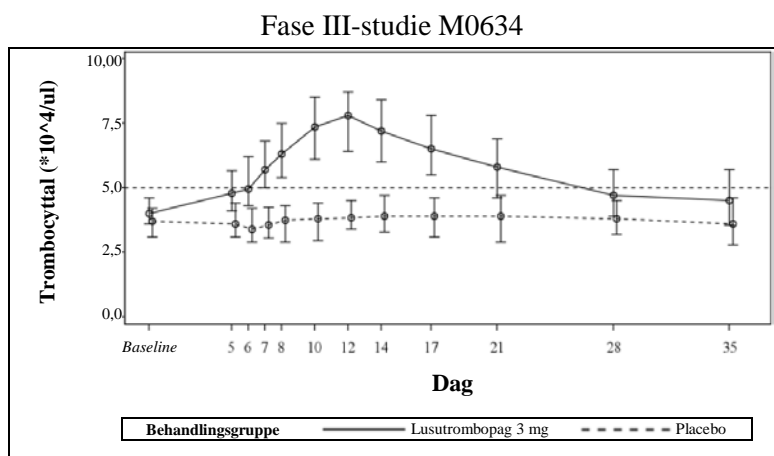
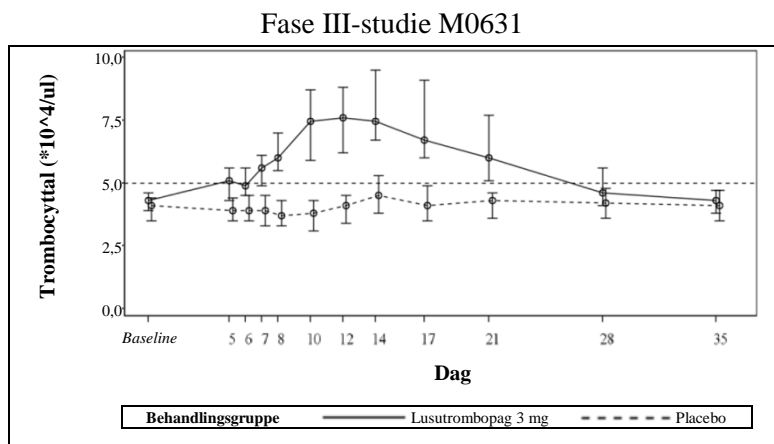
[a] P-værdien blev beregnet ved hjælp af van Elteren-test med trombocyt-transfusionsstatus som stratum. I analysen for puljede data blev studiet tilføjet som et stratum.

Tidsforløb for trombocytaltal

Det gennemsnitlige (interval) maksimale trombocytaltal hos personer uden trombocyttransfusion i lusutrombopaggruppen i studie M0631 og M0634 var hhv. 90.200 (59.000 til 145.000)/ μl og 86.900 (25.000 til 219.000)/ μl , og mediantiden (interval), til det maksimale trombocytaltal blev nået, var hhv. 14,0 (6 til 28) dage og 12,0 (5 til 35) dage, og trombocytaltallet forventes derefter at falde.

Tidsforløbet for trombocytaltallene hos personer behandlet med lusutrombopag uden trombocyttransfusion og placebobehandlede personer med trombocyttransfusion i studie M0631 og M0634 er vist i figur 1.

Figur 1 Tidsforløbprofiler af trombocytal i fase III-studier hos trombocytopeniske patienter med kronisk leversygdom (personer behandlet med lusutrombopag uden trombocyttransfusion og placebobehandlede personer med trombocyttransfusion)



Patienter med svært nedsat leverfunktion

I studie M0634 blev 3 personer med Child-Pugh klasse C leversygdom fejlagtigt inkluderet (alle i lusutrombopag-gruppen). Alle 3 fik 7 dages behandling med lusutrombopag. Disse begrænsede data tydede på, at der ikke var et unormalt mønster for en stigning af trombocytallet for denne delpopulation.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Mulpleo i alle undergrupper af den pædiatriske population for trombocytopeni sekundært til leversygdom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Lusutrombopag bliver absorberet med en maksimal koncentration 6 til 8 timer efter oral administration. Akkumulationsforholdet mellem C_{max} og AUC er ca. 2 ved flere doser en gang dagligt, og *steady-state* for plasmakoncentrationen af lusutrombopag synes at blive nået efter dag 5.

Lusutrombopags farmakokinetik var sammenlignelig hos både raske personer og populationen med kronisk leversygdom. De farmakokinetiske parametre hos patienter med kronisk leversygdom vises i tabel 6.

Tabel 6 Farmakokinetiske parametre for lusutrombopag efter 3 mg dosis en gang dagligt hos trombocytopeniske patienter med kronisk leversygdom (studie M0634)

C_{\max} (ng/ml)	T_{\max} (t)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·t/ml)	CL/F (l/t)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9.

Geometrisk gennemsnit (% variationskoefficient, CV) bortset fra T_{\max} , som er medianen (interval).

Fødevarepåvirkning

Hverken fødevarer (herunder kost med højt fedtindhold og mange kalorier) eller samtidig administration af calcium har en klinisk betydningsfuld virkning på lusutrombopags farmakokinetik.

Fordeling

Plasmaproteinbindingsforholdet hos mennesker er $\geq 99,9$ %. Det gennemsnitlige (% variationskoefficient) tilsyneladende fordelingsvolumen i løbet af den terminale fase af lusutrombopag hos raske voksne personer (n = 16) var 39,5 l (23,5 %).

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

Biotransformation

Lusutrombopag er et substrat for P-gp og BCRP, men ikke et substrat for OATP1B1, OATP1B3 eller OCT1. I det humane masse-balancestudie, hvor der blev brugt [14 C]-lusutrombopag, var uændret lusutrombopag (97 % af radioaktiviteten i plasma) den primære kredsløbskomponent, og metabolitter, såsom deshexyl, β -oxideret carboxylsyre, taurinkonjugatet af β -oxideret carboxylsyre og acylglukuronid, blev detekteret med under 2,6 % af radioaktiviteten i plasma. I fæces var komponenterne med radioaktivitet uændret lusutrombopag (16 % af administreret radioaktivitet) og β -oxidationsrelaterede metabolitter (35 % af administreret radioaktivitet), hvilket tyder på, at lusutrombopag først metaboliseres ved ω -oxidation og efterfølgende metaboliseres ved β -oxidation af O-hexyl-sidekæden. *In vitro*-studier afdækkede, at CYP4-enzym, herunder CYP4A11 og delvist CYP3A4-enzym, bidrog til ω -oxidation til frembringelse af 6-hydroxyleret lusutrombopag. Lægemiddelinteraktioner via inhibering og induktion af CYP4-enzym er ikke blevet rapporteret ved klinisk brug. Derfor er det usandsynligt, at induktorer og inhibitorer af CYP4A-enzym, herunder CYP4A11, vil påvirke lusutrombopags farmakokinetik.

Lusutrombopag har et lavt potentiale til at inhibere CYP-enzym (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4/5) og til at inducere både CYP-enzym (CYP1A2, 2C9 og 3A4) og UGT-enzym (UGT1A2, 1A6 og 2B7). Lusutrombopag har også et lavt potentiale til at inhibere P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K og BSEP. Lusutrombopag anses ikke for at påvirke farmakokinetikken for samtidigt administrerede lægemidler, der er substrater for disse enzym eller transportere.

Elimination

Lusutrombopag blev primært elimineret via fæces hos mennesker (ca. 83 % i fæces og 1 % i urin). Det geometriske gennemsnit af $t_{1/2}$ (% variationskoefficient) var 38,3 timer (18,7 %) efter flere orale doser af 3 mg lusutrombopag.

Linearitet/non-linearitet

Både C_{\max} og AUC for lusutrombopag øges dosisproportionalt over et dosisinterval med flere orale doser på 0,25 til 4 mg en gang dagligt hos patienter med kronisk leversygdom.

Farmakokinetik i delpopulationer

Alder, køn og race

En populationsfarmakokinetisk analyse af plasmakoncentrationer af lusutrombopag fra kliniske studier med lusutrombopag identificerede ikke en klinisk betydningsfuld virkning af alder, køn eller race på farmakokinetikken for lusutrombopag.

Pædiatrisk population

Der er ikke blevet indsamlet farmakokinetiske data hos børn.

Nedsat nyrefunktion

Lusutrombopag udskilles sjældent i urinen (ca. 1 %). En populationsfarmakokinetisk analyse af plasmakoncentrationer af lusutrombopag fra kliniske studier med lusutrombopag identificerede ikke en klinisk betydningsfuld virkning af nyrefunktionen på lusutrombopags farmakokinetik.

Nedsat leverfunktion

Let og moderat nedsat leverfunktion (let, Child-Pugh klasse A, moderat, Child-Pugh klasse B) forventes kun at have en lille virkning på lusutrombopags farmakokinetik. Forskellene i farmakokinetikken for en enkelt dosis på 0,75 mg lusutrombopag var relativt lille hos både personer med let nedsat leverfunktion og personer med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med den raske matchede kontrolgruppe. Forholdene for AUC var i forhold til den raske matchede kontrolgruppe 1,05 hos personer med let nedsat leverfunktion og 1,20 hos personer med moderat nedsat leverfunktion.

Intervallerne af observeret C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ overlappede blandt patienter med Child-Pugh klasse A, B og C. C_{max} og $AUC_{0-\tau}$ for alle patienter med Child-Pugh klasse C overskred ikke maksimumværdierne fra Child-Pugh klasse A og klasse B. På grund af den tilgængelige begrænsede information bør lusutrombopag ikke anvendes hos Child-Pugh klasse C-patienter, medmindre den forventede fordel opvejer den forventede risiko.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Lusutrombopag stimulerer ikke trombocytproduktionen hos arterne, der blev anvendt til toksikologiske undersøgelser, på grund af den unikke receptorspecificitet for den humane TPO-receptor. Derfor fremviser data fra det toksikologiske program hos disse dyr ikke mulige bivirkninger relateret til den overdrevne farmakologi hos mennesker.

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger ved doser, der anses for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

Hos rotter udskilles lusutrombopag og dets metabolitter i mælken, og koncentrationerne i mælken falder tilsvarende koncentrationerne i plasma.

Gentagen toksicitet

De primære toksicitetsfund forbundet med lusutrombopag-administration omfattede forlængelse af PT og APTT (rotter), forhøjet aktivitet af ALAT og ASAT i plasma (rotter og hunde), adrenal toksicitet (rotter og hunde), hud og formavelæsioner (rotter) og nyretoksicitet (rotter).

Høj dosis (10 mg/kg/dag) af og langvarig behandling (8 uger) med lusutrombopag indebærer en mulig risiko for fibrose i knoglemarven via den humane TPO-receptor baseret på resultaterne af et studie med TPOR-Ki/Shi-mus med kimært humant transmembrandomæne TPO-receptor ved *knock-in* på muse-TPO-receptoren.

Karcinogenese

Lusutrombopag var ikke karcinogent for mus ved doser op til 20 mg/kg/dag hos hanner og hunner (en dosis mindst 45 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC) eller rotter ved doser på op til 20 mg/kg/dag hos hanner og 2 mg/kg/dag hos hunner (en dosis hhv. 49 og 30 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC).

Mutagenese

Lusutrombopag var ikke genotoksisk ved test i en bakteriel revers mutationstest, en kromosomafvigelsestest med en kultur af lungeceller fra kinesiske hamstre eller en *in vivo*-mikronukleustest med knoglemarvsceller fra mus.

Fertilitet

Lusutrombopag påvirkede ikke fertiliteten hos hanner og hunner og heller ikke den tidligere embryonale udvikling hos rotter ved doser op til 100 mg/kg/dag (hhv. 176 og 252 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC).

Embryoføtal udvikling

Lusutrombopag viste ingen teratogenicitet hos rotter og kaniner ved doser på op til hhv. 80 mg/kg/dag og 1000 mg/kg/dag. Der blev ikke bemærket nogen virkning på føtal levedygtighed eller embryoføtal udvikling hos kaniner ved doser på op til 1000 mg/kg/dag (161 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC). Hos rotter sås følgende bivirkninger ved lusutrombopag på føtal intrauterin vækst og skeletmorfologi: en undertrykkelse af føtal intrauterin vækst (lav føtal legemsvækst og en reduktion i antallet af ossificerede sternebraer) ved 80 mg/kg/dag, en høj forekomst af korte cervikale ekstra ribben ved 40 mg/kg/dag eller mere og en høj forekomst af korte torakolumbale ekstra ribben ved 4 mg/kg/dag eller mere. En undertrykkelse af føtal intrauterin vækst samt cervikale ribben forekom ved doser (40 mg/kg/dag eller mere), der gav maternal toksicitet. Imidlertid blev korte torakolumbale ekstra ribben observeret ved doser uden maternal toksicitet. Ændringerne blev også bemærket hos F1-afkom på postnatal dag (PND) 4 med 12,5 mg/kg/dag eller mere i det præ- og postnatale udviklingsstudie. F1 modne dyr viste imidlertid ingen hele og korte torakolumbale ekstra ribben. På grundlag af disse resultater blev niveauet uden observerede bivirkninger (NOAEL) estimeret til at være tæt på 4 mg/kg/dag i det embryoføtale udviklingsstudie med rotter (23 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC).

Præ- og postnatal udvikling

I det præ- og postnatale udviklingsstudie med rotter ved doser på op til 40 mg/kg/dag var der følgende bivirkninger ved lusutrombopag på postnatal udvikling ved 40 mg/kg/dag: forlængelse af gestationsperioden for hunner, lav levedygtighed før afvænning, forsinket postnatal vækst, såsom forsinket negativ geotaxis eller forsinket øjenlågsåbning, lav legemsvægt af afkommet, lavt fertilitetsindeks for hunner, en tendens til et lavt antal corpora lutea eller implantationer, en tendens til et øget fostertab efter implementation og et abnormt klinisk tegn, såsom fremtrædende årringe på halen efter afvænning. Der var ingen virkninger på drægtighed, fødsel, diegivning hos F0-moderdyr og postnatal udvikling hos F1-afkom ved doser på op til 12,5 mg/kg/dag (89 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på AUC).

Fototoksicitet

Lusutrombopag har intet fototoksisk potentiale i studier af hudfototoksicitet med hårløse mus ved doser på op til 500 mg/kg (96.3 µg/ml) (613 gange den kliniske eksponering hos voksne mennesker baseret på C_{max} [0,157 µg/ml]).

Miljørisikovurdering

Miljørisikovurderingsstudier har vist, at lusutrombopag har potentialet til at være meget bestandigt, meget bioakkumulativt og toksisk for miljøet.

6, FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

mannitol
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumoxid
Natriumlaurilsulfat
Hydroxypropylcellulose
Carmellosecalcium
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Hypromellose
Titandioxid
Triethylcitrat
Talcum
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Bliester af OPA/aluminiumsfolie/PVC-film med aluminiumsfolie, [der kan trykkes igennem](#), pakket i en kartonæske. Hver æske indeholder 7 filmovertrukne tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse

Dette lægemiddel kan udgøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7, INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1348

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

02/2019

10, DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

MPF B.V. (Manufacturing Packaging Farmaca)
Appelhof 13
8465RX Oudehaske
HOLLAND

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD-list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mupleo 3 mg filmovertrukne tabletter
lusutrombopag

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg lusutrombopag

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/18/1348

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Mupleo

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Mupleo 3 mg filmovertrukne tabletter
lusutrombopag

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shionogi

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Batch

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Mupleo 3 mg filmovertrukne tabletter lusutrombopag

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mupleo
3. Sådan skal du tage Mupleo
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Mupleo indeholder det aktive stof *lusutrombopag*, som tilhører en gruppe af lægemidler, der kaldes *trombopoietin-receptoragonister*. Lægemidlet hjælper med at øge antallet af *blodplader* i blodet. Blodplader er blodkomponenter, der hjælper blodet med at størkne og derved forhindre blødning.

Mupleo anvendes til at **reducere risikoen for blødning under en operation og ved andre indgreb** (herunder tandudtrækninger og endoskopi). Det gives til voksne, der har et lavt antal blodplader som følge af kronisk leversygdom.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Mupleo

Tag ikke Mupleo:

- **hvis du er allergisk** over for lusutrombopag eller et af de øvrige indholdsstoffer i Mupleo (angivet i punkt 6 under 'Mupleo indeholder').
 - **Du skal drøfte det med din læge**, hvis dette gælder for dig, før du tager Mupleo

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen:

- **hvis du har risiko for blodpropper** i vener eller arterier, eller hvis du tidligere har haft blodpropper
- **hvis du har en svær leversygdom**
- **hvis du har fået fjernet milten**
- **hvis du får behandling med interferon.**

► **Kontakt lægen**, før du tager Mupleo, hvis noget af dette gælder for dig.

Tegn på en blodprop: vær opmærksom på følgende tegn:

- **hævelse, smerter, varme, rødme eller ømhed i benet**

- **pludselig stakåndethed**, især med en borende smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning
 - **smerter i maven**, opspilet mave, blod i afføringen.
- **Søg øjeblikkelig lægehjælp**, hvis du bemærker en eller flere af disse ting.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke gives til børn eller unge under 18 år, da lægemidlet ikke er blevet undersøgt hos børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Mulpleo

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Graviditet og amning

Tag ikke Mulpleo, hvis du er gravid, medmindre lægen specifikt anbefaler det. Mulpleos virkning under graviditeten er ukendt.

- **Tal med lægen**, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid.
- **Anvend sikre præventionsmetoder**, mens du tager Mulpleo.
- **Hvis du bliver gravid** i løbet af behandlingen med Mulpleo, skal du **straks** fortælle det til lægen.

Du må ikke amme under behandlingen med Mulpleo, da det er ukendt, om lægemidlet udskilles i mælken.

→ **Hvis du allerede ammer**, skal du straks kontakte din læge.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Mulpleo har ingen kendt virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Mulpleo indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natrium-frit.

3. Sådan skal du tage Mulpleo

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Anbefalet dosis: tag en tablet en gang dagligt på samme tidspunkt hver dag i kun 7 dage. Tag tabletten sammen med væske, og slug den hel. Du må ikke tygge, dele eller knuse tabletten. Du kan tage den sammen med mad eller mellem måltiderne.

Din behandling vil starte mindst 8 dage før din operation eller indgrebet. Du må ikke ændre dosis af eller tidsplanen for indtagelsen af Mulpleo, medmindre lægen eller apotekspersonalet fortæller dig det.

Hvis du har en svær leversygdom, skal du fortælle det til lægen, før du tager Mulpleo.

Hvis du har taget for meget

Hvis du har taget for meget Mulpleo, skal du kontakte lægen eller tage på hospitalet. Hvis det er muligt, skal du vise dem pakningen eller denne indlægsseddel. Du kan blive overvåget for bivirkninger, der er forbundet med et kraftigt forøget blodpladeantal, såsom blodpropper (se punkt 2, 'Advarsler og forsigtighedsregler' og punkt 4, 'Bivirkninger').

Hvis du har glemt at tage en tablet

Hvis du har glemt en tablet med Mulpleo, skal du tage den, så snart du husker det, på den samme dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Mulpleo

Du må ikke holde op med at tage Mulpleo uden at kontakte lægen, og du må ikke tage Mulpleo i mere end 7 dage.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Større risiko for blodpropper

Visse personer kan have en større risiko for blodpropper, herunder personer med leversygdom, og lægemidler som Mulpleo kan forværre dette problem.

Tegn på en blodprop: vær opmærksom på følgende tegn:

- **hævelse, smerter, varme, rødme** eller ømhed i **benet**.
- **pludselig stakåndethed**, især med en borende smerte i brystet eller hurtig vejrtrækning.
- **smerter i maven**, opspilet mave, blod i afføringen.

► **Søg øjeblikkelig lægehjælp**, hvis du bemærker en eller flere af disse ting.

Almindelige bivirkninger

(kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- Hovedpine
- Kvalme
- Blodprop i leveren (portvenetrombose)
- Udslæt.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægseddél. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterne efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Mulpleo indeholder:

- Aktivt stof: lusutrombopag. Hver filmovertrukket tablet indeholder 3 mg lusutrombopag.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - **Tabletterne:** mannitol, mikrokrySTALLinsk cellulose, magnesiumoxid, natriumlaurilsulfat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium og magnesiumstearat
 - **Filmovertræk:** hypromellose, titandioxid, triethylcitrat, talcum og rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser

Mulpleo 3 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, 7 mm runde filmovertrukne tabletter præget med Shionogi-varemærket over identifikatorkoden "551" på den ene side og præget med styrken "3" på den anden side.

Mulpleo leveres i aluminiumblisters i en æske indeholdende 7 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Manufacturing Packaging Farmaca (MPF) B.V.
Appelhof 13
Oudehaske
8465RX
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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./Tlf/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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu>.