

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mupleo 3 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller 3 mg lusutrombopag.

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Ljusröda, runda filmdragerade tabletter med en diameter på 7 mm, märkta med varumärket Shionogi ovanför identifieringskoden "551" på den ena sidan och med styrkan "3" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Mupleo är avsett för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som genomgår invasiva ingrepp (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 3 mg lusutrombopag en gång dagligen i 7 dagar.

Ingreppet ska utföras från dag 9 efter påbörjad behandling med lusutrombopag. Trombocytantal ska kontrolleras innan ingreppet.

Glömd dos

Om en dos missats bör den tas så snart som möjligt. Dubbel dos ska inte tas för att kompensera för en glömd dos.

Behandlingslängd

Mupleo ska inte tas i mer än 7 dagar.

Särskilda populationer

Äldre patienter

Ingen dosjustering är nödvändig för patienter som är 65 år och äldre (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen doseringsjustering är nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

På grund av begränsad tillgänglig information har säkerhet och effekt för Mulpleo för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C) inte fastställts (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering förväntas vara nödvändig för dessa patienter. Behandling med lusutrombopag ska endast sättas in till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion om den förväntade nyttan uppväger de förväntade riskerna (se avsnitt 4.4 och 5.2). Ingen dosjustering är nödvändig för patienter med lätt (Child-Pugh klass A) till måttligt (Child-Pugh klass B) nedsatt leverfunktion.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för lusutrombopag för barn och ungdomar (i åldern <18 år) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Mulpleo är avsett för oral användning. De filmdragerade tablettorna ska tas en gång dagligen tillsammans med vätska. Tablettorna ska sväljas hela och får inte tuggas, delas eller krossas. De kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

Patienter med kronisk leversjukdom löper risk för portavenstrombos och mesenterialvenstrombos. Risken kan vara ökad på grund av ett invasivt ingrepp. Det är känt att tromboemboliska och trombotiska komplikationer förekommer med trombopoetin (TPO)-receptoragonister baserat på den verkningsmekanism som förknippas med ökning av antalet trombocyter. Försiktighet bör iaktas med avseende på tromboemboliska händelser efter invasiva ingrepp samt vid eftervård, oavsett trombocytantal. Risken för trombos eller tromboembolism kan öka hos patienter med befintlig eller tidigare trombos eller tromboembolism, vid avsaknad av hepatopetalt blodflöde i portavenens huvudstam och hos patienter med kongenital koagulopati. Dessa patienter bör övervakas kliniskt under behandling med lusutrombopag.

Kraftigt nedsatt leverfunktion

Det finns begränsad information om användningen av lusutrombopag till patienter med kraftigt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.1). Lusutrombopag ska endast användas till dessa patienter om den förväntade nyttan uppväger de förväntade riskerna (se avsnitt 4.2 och 5.2). På grund av dessa patienters instabila karaktär ska de erhålla vård enligt klinisk praxis med noggrann uppföljning avseende tidiga tecken på försämring eller debut av hepatisk encefalopati, ascites och trombos- eller blödningstendens genom kontroll av leverfunktionsprover, koagulationsstatus och bildanalys avseende portakärl vid behov. Därutöver ska trombocytantalet kontrolleras minst en gång cirka 5 dagar efter den första dosen och vid behov därefter, även om ingen dosjustering krävs till dessa patienter. Lämpliga åtgärder såsom avbrott med behandling med lusutrombopag ska vidtas, om trombocytantalet når $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ till följd av en ökning på $20\ 000/\mu\text{l}$ från baslinjen.

Användning till patienter med kronisk leversjukdom som genomgår invasiva ingrepp

Lusutrombopag ska användas när risken för blödning anses vara hög enligt kliniska laborietestvärden av t.ex. trombocytantal och koagulations- och fibrinolyssystemet, kliniska symtom och typ av invasivt ingrepp. Effekten och säkerheten med lusutrombopag har inte fastställts vid administrering före laparotomi, torakotomi, öppen hjärkirurgi, kraniotomi eller excision av organ.

Upprepad behandling

Det finns begränsad information om användningen av lusutrombopag till patienter som tidigare har exponerats för lusutrombopag.

Användning till patienter med en anamnes på splenektomi

Effekten och säkerheten med lusutrombopag har inte fastställts vid administrering till patienter med en anamnes på splenektomi. Trombocytantal ska kontrolleras noggrant hos patienter med anamnes på splenektomi som behandlas med lusutrombopag.

Samtidig behandling med interferonpreparat

Interferonpreparat har visats minska trombocytantalet, vilket därför ska beaktas vid samtidig administrering av lusutrombopag med interferonpreparat.

Patienter med kroppsvikt <45 kg

Det finns begränsad information om användningen av lusutrombopag till patienter med kroppsvikt <45 kg. Trombocytantal ska kontrolleras minst en gång cirka 5 dagar efter den första dosen och vid behov därefter. Lämpliga åtgärder såsom avbrott med behandling med lusutrombopag ska vidtas, om trombocytantalet når $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ till följd av en ökning på $20\ 000/\mu\text{l}$ från baslinjen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

P-gp- och BCRP-hämmare

Lusutrombopag är ett substrat för P-gp och BCRP, men inte ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. I den kliniska läkemedelsinteraktionsstudien medförde samtidig administrering av ciklosporin, en hämmare av både P-gp och BCRP, en ökning av C_{max} - och AUC_{inf} -värden av lusutrombopag med cirka 20 % jämfört med administrering av enbart lusutrombopag. Därför kan en potentiell interaktion med antingen P-gp- eller BCRP-hämmare inte uteslutas, men ingen dosjustering är nödvändig vid den rekommenderade kliniska dosen på 3 mg hos vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel

Preventivmedel ska användas under behandling med Mulpleo (se stycket Graviditet och avsnitt 5.3).

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av lusutrombopag till gravida kvinnor. Djurstudier är ofullständiga vad gäller reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Lusutrombopag rekommenderas inte under graviditet och till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om lusutrombopag eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att lusutrombopag utsöndras i mjölk hos lakterande råttor (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas. Mulpleo ska inte ges till ammande kvinnor eftersom det utsöndrades i mjölk hos lakterande djur.

Fertilitet

Lusutrombopag påverkade inte fertiliteten hos han- eller honråttor vid doser upp till 176 gånger (hanråttor) respektive 252 gånger (honråttor) den humana kliniska exponeringen hos vuxna baserat på AUC (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Lusutrombopag har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var huvudvärk (4,7 %, 8/171 patienter i lusutrombopaggruppen; 3,5 %, 6/170 patienter i placebogruppern), illamående (2,3 %, 4/171 patienter i lusutrombopaggruppen; 4,1 %, 7/170 patienter i placebogruppern), portavenstrombos (1,2 %, 2/171 patienter i lusutrombopaggruppen; 1,2 %, 2/170 patienter i placebogruppern) och utslag (1,2 %, 2/171 patienter i lusutrombopaggruppen; 0 %, 0/170 patienter i placebogruppern).

Tabell över biverkningar

Biverkningar med lusutrombopag 3 mg en gång dagligen i upp till 7 dagar i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade prövningar på patienter med kronisk leversjukdom som genomgick invasiva ingrepp (M0626, M0631 och M0634; N=171) anges i tabell 1 enligt MedDRA:s klassificering av organsystem.

Tabell 1 Biverkningar

Klassificering av organsystem	Biverkning – Vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk
Magtarmkanalen	Illamående
Lever och gallvägar	Portavenstrombos
Hud och subkutan vävnad	Utslag

^a Frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

Beskrivning av utvalda biverkningar

Trombotiska/tromboemboliska komplikationer

Portavenstrombos har rapporterats i randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska fas 3-studier med 3 mg lusutrombopag en gång dagligen i upp till 7 dagar (1,2 %, 2/171 patienter); incidensen var jämförbar med den för placebogruppern (1,2 %, 2/170 patienter), ett fall av kardiell ventrikulär trombos rapporterades (0,6 %, 1/171) i lusutrombopaggruppen. I fas 2b-studien rapporterades portavenstrombos som behandlingsrelaterad biverkning hos en patient i grupperna med lusutrombopag 2 mg och 4 mg. Mesenterialvenstrombos rapporterades som behandlingsrelaterad biverkning hos en patient i gruppen med lusutrombopag 4 mg; mesenterialvenstrombos rapporterades som behandlingsrelaterad biverkning hos två patienter i placebogruppern (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Vid överdosering kan trombocytantalet öka kraftigt, vilket kan ge en medicinskt ökad känslighet och resultera i trombotiska och tromboemboliska komplikationer. Det finns ingen specifik antidot mot överdosering av lusutrombopag. Trombocytantalet ska kontrolleras regelbundet och patientens

tillstånd ska observeras noggrant. Eftersom den proteinbindande graden för lusutrombopag i serum är hög antas hemodialys inte vara effektiv.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: hemostatika, övriga hemostatika för systemiskt bruk, ATC-kod: B02BX07

Verkningsmekanism

Lusutrombopag är en oralt aktiv TPO-receptoragonist. Lusutrombopag påverkar de hematopoetiska stamcellerna och transmembrandomänen av human TPO-receptorexpression i megakaryocyter och stimulerar megakaryocyterna till proliferation och differentiering via liknande signaltransduktionsvägar för uppreglerande produktion som används av endogent TPO, vilket leder till trombocytopoes.

Klinisk effekt och säkerhet

Två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade fas 3-studier genomfördes för att utvärdera lusutrombopag jämfört med placebo hos patienter med trombocytopeni (trombocytantal <50 000/ μ l) med kronisk leversjukdom (Child-Pugh klass A och B), som genomgick elektiva invasiva ingrepp (exklusive laparotomi, torakotomi, kraniotomi, öppen hjärtkirurgi, organresektion eller partiell organresektion) i Japan (M0631 [L-PLUS 1]) och flera andra länder (M0634 [L-PLUS 2]). Deltagarna randomiserades 1:1 till 3 mg lusutrombopag eller placebo. Randomiseringen stratifierades efter trombocytantal vid screening/baslinje och primära invasiva ingrepp. Studieläkemedlet administrerades oralt i upp till 7 dagar. På dag 5 till dag 7 kontrollerades trombocytantalet före administrering av studieläkemedlet. Administrering av studieläkemedlet avbröts om trombocytantalet var $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ samtidigt med en ökning på $\geq 20\,000/\mu\text{l}$ från baslinjen.

Det invasiva ingreppet utfördes mellan dag 9 och 14.

I studie M0631 fick 96 deltagare lusutrombopag eller placebo en gång dagligen: 48 deltagare i lusutrombopaggruppen och 48 deltagare i placebogruppern. 8 lusutrombopagbehandlade deltagare och 2 placebobehandlade deltagare fick mindre än 7 dagars behandling eftersom de uppfyllde kriterierna för behandlingssvar före dag 7. Bland de 48 deltagarna i lusutrombopaggruppen fick 40 deltagare lusutrombopag i 7 dagar, 4 deltagare i 6 dagar, 1 deltagare i 5 dagar och 3 deltagare i 4 dagar. Bland de 48 deltagarna i placebogruppern fick 46 deltagare behandling i 7 dagar och 2 fick behandling i 4 dagar.

I studie M0634 randomiserades 215 patienter i studien: 108 i gruppen med 3 mg lusutrombopag och 107 patienter i placebogruppern. En deltagare i lusutrombopaggruppen avbröt studien före administrering av studieläkemedlet. I lusutrombopaggruppen fick 73/107 deltagare (68,2 %) studieläkemedlet i 7 dagar. Av de återstående deltagarna i lusutrombopaggruppen fick 15, 8 och 11 deltagare studieläkemedlet i 4, 5 respektive 6 dagar. I placebogruppern fick 94/107 deltagare (87,9 %) studieläkemedlet i 7 dagar. Av de återstående deltagarna i placebogruppern fick 5, 4 och 4 deltagare studieläkemedlet i 4, 5 respektive 6 dagar.

Det primära effektmåttet i studie M0631 var andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion (dvs. uppnådde ett trombocytantal på $>50\,000/\mu\text{l}$) före det primära invasiva ingreppet. Det primära effektmåttet i studie M0634 var andelen deltagare som inte behövde trombocyttransfusion (dvs. uppnådde ett trombocytantal på $>50\,000/\mu\text{l}$) före det primära invasiva ingreppet och som inte behövde någon akut behandling på grund av blödning från randomiseringen till och med 7 dagar efter det primära invasiva ingreppet.

För att möjliggöra en övergripande jämförelse av resultaten i studie M0631 och M0634, som redovisas i tabell 2 till tabell 5, analyserades data från studie M0631 på nytt enligt det primära effektmåttet för studie M0634. Andelen patienter som inte behövde trombocyttransfusion före det primära invasiva ingreppet och som inte behövde akut behandling på grund av blödning från randomiseringen under 7 dagar efter det primära invasiva ingreppet var statistiskt signifikant större i lusutrombopaggruppen jämfört med placebogruppen för den individuella studien och de sammanslagna analyserna (Tabell 2).

Tabell 2 Andel patienter som inte behövde trombocyttransfusion eller akut behandling

	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 patienter [a] (antal patienter)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Jämförelse med placebo [b]: skillnad avseende andel (95 % KI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-värde	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Andel patienter som inte behövde trombocyttransfusion före det primära invasiva ingreppet och som inte behövde akut behandling (inklusive trombocyttransfusion) på grund av blödning från randomiseringen till och med 7 dagar efter det primära invasiva ingreppet. Utöver patienter som fick trombocyttransfusion, betraktades patienter som inte genomgick invasiva ingrepp oavsett anledning på samma sätt som de som fick trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytantal vid baslinjen som stratum. I analysen av sammanslagna data lades studie till som ett stratum. P-värde och konfidensintervall beräknades med hjälp av Wald-metoden.

De huvudsakliga sekundära effektmåten i studie M0631 och M0634 var

Andel patienter som inte behövde trombocyttransfusion under studien (dag 1 till och med dag 35)

Andelen patienter som inte behövde blodtransfusion under studien var signifikant större i lusutrombopaggrupperna i de individuella studierna och den sammanslagna (studie M0631 och M0634) lusutrombopaggruppen jämfört med placebo (tabell 3).

Tabell 3 Andel patienter som inte behövde trombocyttransfusion under studien (dag 1 till och med 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 patienter [a] (antal patienter)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Jämförelse med placebo [b]: skillnad avseende andel (95 % KI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-värde	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Andel patienter som inte behövde trombocyttransfusion under studien (dvs. från dag 1 till och med dag 35). Utöver patienter som fick trombocyttransfusion, betraktades patienter som inte genomgick invasiva ingrepp oavsett anledning på samma sätt som de som fick trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytantal vid baslinjen som stratum. I analysen av sammanslagna data lades studie till som ett stratum. P-värde och konfidensintervall beräknades med hjälp av Wald-metoden.

Andel deltagare med behandlingssvar

Andelen patienter som uppfyllde kriterierna för behandlingssvar (definierat som en ökning av trombocytantalet till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ med en ökning på $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ från baslinjen) under studien var signifikant större i lusutrombopaggrupperna i de individuella studierna och den sammanslagna (studie M0631 och M0634) lusutrombopaggruppen jämfört med placebo (tabell 4).

Tabell 4 Andel patienter med behandlingsvar

	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 patienter [a] (antal patienter)	75,5 % (37)	6,3 % (3)	64,8 % (70)	13,1 % (14)	68,2 % (107)	11,0 % (17)
Jämförelse med placebo [b]: skillnad avseende andel (95 % KI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-värde	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Behandlingsvar definierades som ett trombocytantal på $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ med en ökning på $\geq 20\ 000/\mu\text{l}$ från baslinjen. Deltagare ansågs inte ha uppnått behandlingsvar om de uppfyllde kriterierna för behandlingsvar först efter trombocyttransfusion.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-test med trombocytantal vid baslinjen som stratum. I analysen av sammanslagna data lades studie till som ett stratum. P-värde och konfidensintervall beräknades med hjälp av Wald-metoden.

Duration av ökning av trombocytantal till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

Durationen av ökningen av trombocytantalet till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$ i studie M0631, M0634 och den sammanslagna (studie M0631 och M0634) lusutrombopaggruppen var signifikant större jämfört med placebo (tabell 5).

Tabell 5 Duration av ökningen av trombocytantal till $\geq 50\ 000/\mu\text{l}$

	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 (dagar)	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-värde [a]	0,0197		0,0002		<0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25:e percentilen; Q3 = 75:e percentilen

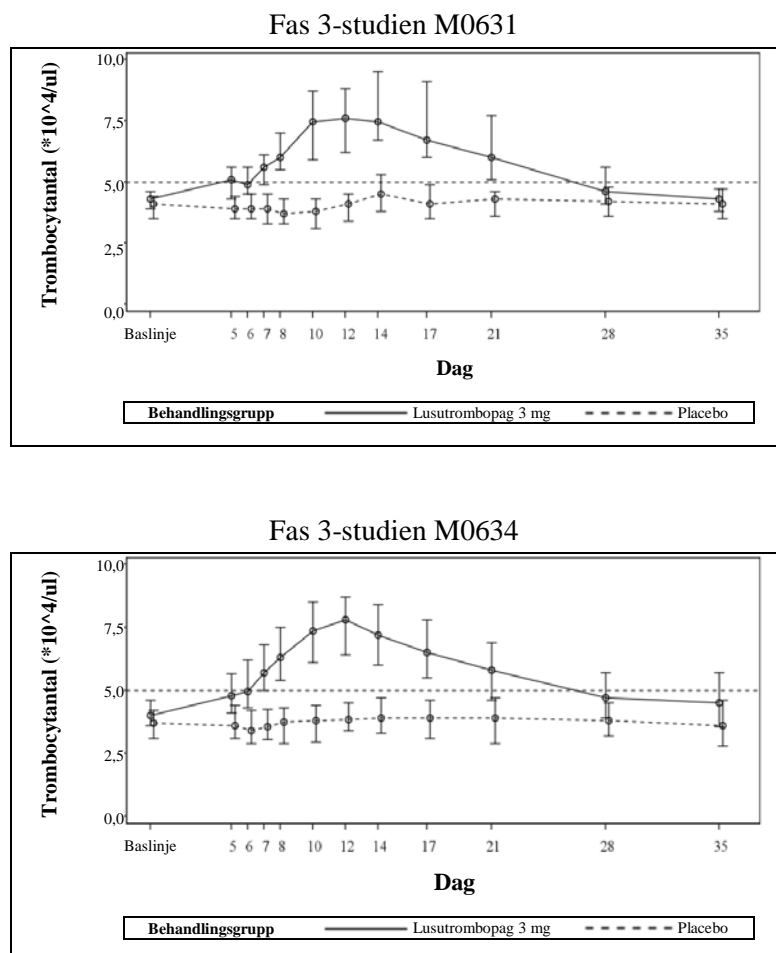
[a] P-värde beräknades enligt van Elteren-testet med trombocyttransfusionsstatus som stratum. I analysen av sammanslagna data lades studie till som ett stratum.

Tidsförlopp för trombocytantal

Det genomsnittliga (intervall) maximala trombocytantalet hos patienter utan trombocyttransfusion i lusutrombopaggruppen i studie M0631 och M0634 var $90\ 200$ ($59\ 000$ – $145\ 000$)/ μl respektive $86\ 900$ ($25\ 000$ – $219\ 000$)/ μl , och medianvärdet (intervall) för tid till maximalt trombocytantal var 14,0 (6–28) dagar respektive 12,0 (5–35) dagar, varefter trombocytantalet förväntas att minska.

Tidsförloppet för trombocytantal hos lusutrombopagbehandlade patienter utan trombocyttransfusion och placebobehandlade patienter med trombocyttransfusion i studie M0631 och M0634 presenteras i figur 1.

Figur 1 Profiler för tidsförloppet för trombocytantal i fas 3-studierna hos patienter med trombocytopeni med kronisk leversjukdom (lusutrombopagbehandlade patienter utan trombocyttransfusion och placebobehandlade patienter med trombocyttransfusion)



Patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion

Till studie M0634 rekryterades 3 deltagare med leversjukdom (Child-Pugh klass C) felaktigt (alla i lusutrombopaggruppen). Alla 3 fick 7 dagars behandling med lusutrombopag. Dessa begränsade data tydde inte på något onormalt mönster med ökat trombocytantal i denna underpopulation.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Mulpleo för alla grupper av den pediatrika populationen för trombocytopeni sekundärt till leversjukdom (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lusutrombopag absorberas med en maximal koncentration 6–8 timmar efter oral administrering. Ackumuleringsgrad för C_{max} och AUC är ungefär 2 vid upprepade doser en gång dagligen och steady state för plasmakoncentrationen av lusutrombopag verkar uppnås efter dag 5. Farmakokinetiken för lusutrombopag var likartad för friska patienter och populationen med kronisk leversjukdom. Farmakokinetiska parametrar hos patienter med kronisk leversjukdom visas i tabell 6.

Tabell 6 Farmakokinetiska parametrar för lusutrombopag efter en dos på 3 mg en gång dagligen hos patienter med trombocytopeni med kronisk leversjukdom (studie M0634)

C_{max} (ng/ml)	T_{max} (tim.)	AUC _{0-τ} (ng·tim./ml)	CL/F (l/tim.)
157 (34,7)	5,95 (2,03; 7,85)	2 737 (36,1)	1,10 (36,1)

n = 9.

Geometriskt medelvärde (%CV), förutom för T_{max} , vilket är medianvärde (intervall).

Födoämnesinteraktion

Varken mat (inklusive kost med högt fettinnehåll och med högt kaloriinnehåll) eller samtidig administrering med kalcium har en kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken för lusutrombopag.

Distribution

Proteinbindningsgraden för humanplasma är $\geq 99,9\%$. Den genomsnittliga (variationskoefficient i %) skenbara distributionsvolymen under den terminala fasen för lusutrombopag hos friska vuxna patienter (n = 16) var 39,5 l (23,5 %).

Hos rätta visade resultaten att lusutrombopag och dess metaboliter överförs till fostret via placenta.

Metabolism

Lusutrombopag är ett substrat för P-gp och BCRP, men inte ett substrat för OATP1B1, OATP1B3 och OCT1. I den humana massbalansstudien med [¹⁴C]-lusutrombopag var oförändrat lusutrombopag (97 % av radioaktiviteten i plasma) den största cirkulerande komponenten, och metaboliter, såsom deshexyl, β -oxiderad karboxylsyra, taurinkonjugat av β -oxiderad karboxylsyra och acylglukuronid, påvisades med mindre än 2,6 % av radioaktiviteten i plasma. I feces var de radioaktiva komponenterna oförändrat lusutrombopag (16 % av administrerad radioaktivitet) och β -oxideringsrelaterade metaboliter (35 % av administrerad radioaktivitet), vilket tyder på att lusutrombopag först metaboliseras genom ω -oxidering och därefter metaboliseras genom β -oxidering av O-hexyl-sidokedjan. *In vitro*-studier visade att CYP4-enzymmer inklusive CYP4A11 och delvis CYP3A4-enzym medverkade till ω -oxidering för att bilda 6-hydroxylerat lusutrombopag. Läkemedelsinteraktioner via hämning och induktion av CYP4A-enzym har inte rapporterats i klinisk användning. Därför är det osannolikt att inducerare och hämmare av CYP4A-enzym inkluderande CYP4A11 påverkar farmakokinetiken för lusutrombopag.

Lusutrombopag har låg potential för att hämma CYP-enzym (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4/5) och för att inducera såväl CYP-enzym (CYP1A2, 2C9 och 3A4) som UGT-enzym (UGT1A2, 1A6 och 2B7). Lusutrombopag har också låg potential för att hämma P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K och BSEP. Lusutrombopag anses inte påverka farmakokinetiken för samtidigt administrerade läkemedel som är substrat av dessa enzym eller transportörer.

Eliminering

Lusutrombopag utsöndrades huvudsakligen via feces hos människor (cirka 83 % i feces och 1 % i urin).

Geometriskt medelvärde för $t_{1/2}$ (% variationskoefficient) var 38,3 timmar (18,7 %) efter upprepad oral dos av 3 mg lusutrombopag.

Linjäritet/icke-linjäritet

Såväl C_{max} som AUC för lusutrombopag ökar dosproportionerligt över dosintervallet med upprepad oral dos av 0,25 till 4 mg en gång dagligen hos patienter med kronisk leversjukdom.

Farmakokinetik i underpopulationer

Ålder, kön och etnicitet

I en populationsfarmakokinetisk analys med plasmakoncentrationer av lusutrombopag från kliniska studier med lusutrombopag identifierades ingen kliniskt betydelsefull effekt av ålder, kön eller etnicitet på farmakokinetiken för lusutrombopag.

Pediatrik population

Inga farmakokinetiska data finns tillgängliga för barn.

Nedsatt njurfunktion

Lusutrombopag utsöndras i mycket liten grad i urin (ungefär 1 %). I en populationsfarmakokinetisk analys med plasmakoncentrationer av lusutrombopag från kliniska studier med lusutrombopag identifierades ingen kliniskt betydelsefull effekt av njurfunktionen på farmakokinetiken för lusutrombopag.

Nedsatt leverfunktion

Lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (lätt nedsatt, Child-Pugh klass A; måttligt nedsatt, Child-Pugh klass B) förväntas ha liten effekt på farmakokinetiken för lusutrombopag. Skillnaderna i farmakokinetik för en engångsdos på 0,75 mg lusutrombopag var relativt små hos både patienter med lätt nedsatt leverfunktion och patienter med måttligt nedsatt leverfunktion, jämfört med den matchade kontrollgruppen med friska patienter. Förhållandet mellan AUC och den matchade kontrollgruppen med friska patienter var 1,05 hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion och 1,20 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion.

Intervallen för observerat C_{max} och $AUC_{0-\tau}$ överlappade bland patienterna med Child-Pugh klass A, B och C. C_{max} och $AUC_{0-\tau}$ för alla patienter med Child-Pugh klass C översteg inte de maximala värdena från Child-Pugh klass A och klass B. På grund av den begränsade tillgängliga informationen bör lusutrombopag inte användas till patienter med Child-Pugh klass C såvida inte den förväntade nyttan uppväger de förväntade riskerna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Lusutrombopag stimulerar inte trombocytproduktionen hos de arter som använts för toxikologisk testning på grund av unik human TPO-receptorspecificitet. Därför uppvisar data från toxikologiprogrammet hos dessa djur inga potentiella biverkningar relaterade till förstärkt farmakologi hos människa.

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

Hos råttor utsöndras lusutrombopag och dess metaboliter i mjölk, och koncentrationerna i mjölk minskade i likhet med koncentrationerna i plasma.

Toxicitet vid upprepad dosering

De främsta toxicitetsfynden i samband med administrering av lusutrombopag inkluderade förlängd PT och APTT (råttor), ökad aktivitet av ALAT och ASAT i plasma (råttor och hund), adrenal toxicitet (råttor och hund), skador på hud och förmage (råttor) och renal toxicitet (råttor).

Vid hög dos (10 mg/kg/dag) och långtidsbehandling (8 veckor) med lusutrombopag finns en potentiell risk för fibros i benmärgen via human TPO-receptor, baserat på resultaten av studier på TPOR-Ki/Shi-möss med kimerisk human transmembrandomän-TPO-receptor som tillförs musens TPO-receptor med ”knock-in”-teknik.

Karcinogenicitet

Lusutrombopag var inte karcinogent för möss i doser på upp till 20 mg/kg/dag hos hanar och honor (en dos minst 45 gånger den humana kliniska exponeringen för vuxna baserat på AUC) eller för råttor i doser på upp till 20 mg/kg/dag hos hanar och 2 mg/kg/dag hos honor (en dos 49 respektive 30 gånger den humana kliniska exponeringen för vuxna baserat på AUC).

Mutagenicitet

Lusutrombopag var inte gentoxiskt när det testades i ett omvänt bakteriemutationstest, ett kromosomavvikelsestest med odlade lungceller från kinesisk hamster eller ett mikronukleustest *in vivo* med benmärgsceller från mus.

Fertilitet

Lusutrombopag hade ingen effekt på fertiliteten och tidig embryoutveckling hos han- eller honråttor vid doser på upp till 100 mg/kg/dag (176 respektive 252 gånger den humana kliniska exponeringen för vuxna baserat på AUC).

Embryo-fetal utveckling

Lusutrombopag uppvisade ingen teratogenicitet hos råtta och kanin vid upp till 80 mg/kg/dag respektive 1 000 mg/kg/dag. Inga effekter på fosterviabilitet eller embryo-fetal utveckling noterades hos kanin vid doser på upp till 1 000 mg/kg/dag (161 gånger den humana kliniska exponeringen för vuxna baserat på AUC). Hos råtta förekom ogynnsamma effekter av lusutrombopag på intrauterin fostertillväxt och skelettmorfologi enligt följande: hämning av intrauterin fostertillväxt (låg fosterkroppsvikt och minskning av antalet ossifierade bröstben) vid 80 mg/kg/dag, en hög incidens av kort cervikalt övertaligt revben vid 40 mg/kg/dag eller mer, och en hög incidens av kort torakolumbalt övertaligt revben vid 4 mg/kg/dag eller mer. Hämning av intrauterin fostertillväxt samt cervikala revben förekom vid doser på 40 mg/kg/dag eller mer, som visar på maternell toxicitet. Samtidigt sågs de korta torakolumbala övertaliga revbenen vid doser utan maternell toxicitet. Förändringarna noterades även hos F1-avkomman på postnatal dag (PND) 4 vid 12,5 mg/kg/dag eller mer i den pre- och postnatala utvecklingsstudien. Vuxna F1-djur uppvisade emellertid inte fullånga eller korta torakolumbala övertaliga revben. Med utgångspunkt från resultaten uppskattades dosnivån utan observerade biverkningar vara i närheten av 4 mg/kg/dag i studien av embryo-fetal utveckling hos råtta (23 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna baserat på AUC).

Pre- and postnatal utveckling

I den pre- och postnatala utvecklingsstudien på råtta vid doser upp till 40 mg/kg/dag förekom biverkningar av lusutrombopag på postnatal utveckling vid 40 mg/kg/dag enligt följande: förlängning av gestationstiden hos moderdjur, låg viabilitet före avvänjning, försenad postnatal tillväxt såsom försenad negativ geotaxis eller försenat öppnande av ögonlocken, låg kroppsvikt hos ungarna, lågt fertilitetsindex hos honråttor, en tendens till lågt antal corpora lutea eller implantationer, en tendens till ökad pre-implantationsförlust och kliniskt avvikande tecken såsom markanta ringformiga förändringar på svansen efter avvänjning. Inga effekter på dräktighet, partus och laktation hos F0-honor och postnatal utveckling hos F1-avkomman noterades vid doser på upp till 12,5 mg/kg/dag (89 gånger den humana kliniska exponeringen för vuxna baserat på AUC).

Fototoxicitet

Lusutrombopag hade inga fototoxiska risker i studien av hudfototoxicitet hos hårlösa möss vid doser på upp till 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 gånger den humana kliniska exponeringen hos vuxna baserat på C_{max} [0,157 µg/ml]).

Miljöriskbedömning (ERA)

Miljöriskbedömningsstudier har visat att lusutrombopag kan vara mycket långlivat, mycket bioackumulerande och toxiskt för miljön.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mannitol
Mikrokristallin cellulosa
Magnesiumoxid
Natriumlaurylsulfat
Hydroxipropylcellulosa
Karmelloskalcium
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid
Trietylцитrat
Talk
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister av OPA/aluminiumfolie/PVC-film med överdrag av genomtryckbar aluminiumfolie, förpackade i en pappkartong. Varje kartong innehåller 7 filmdragerade tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1348

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

02/2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Mupleo 3 mg filmdragerade tabletter
lusutrombopag

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 filmdragerad tablett innehåller 3 mg lusutrombopag.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

7 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/18/1348

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Mupleo

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mupleo 3 mg filmdragerade tabletter
lusutrombopag

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Shionogi

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Mupleo 3 mg filmdragerade tabletter lusutrombopag

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Mupleo är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Mupleo
3. Hur du tar Mupleo
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Mupleo ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Mupleo är och vad det används för

Mupleo innehåller den aktiva substansen *lusutrombopag*, som tillhör en grupp läkemedel som kallas *trombopoetinreceptoragonister*. Läkemedlet används för att öka antalet *blodplättar* i ditt blod. Blodplättar är blodkroppar som hjälper blodet att levra sig för att förhindra blödning.

Mupleo används för att **minska risken för blödning under operation och andra ingrepp** (inklusive tandutdragning och endoskopi). Det ges till vuxna som har ett lågt antal blodplättar på grund av kronisk leversjukdom.

2. Vad du behöver veta innan du tar Mupleo

Ta inte Mupleo:

- **om du är allergisk** mot lusutrombopag eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 under *Innehållsdeklaration*).
- **Kontrollera med din läkare** om du tror att detta stämmer in på dig innan du börjar ta Mupleo.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare:

- **om det finns risk att du får blodpropp** i dina vener eller artärer eller om du tidigare har haft blodproppar
 - **om du har en svår leversjukdom**
 - **om du har opererat bort mjälten**
 - **om du får behandling med interferon.**
- **Tala med läkare** innan du tar Mupleo om något av detta stämmer in på dig.

Tecken på blodpropp: var uppmärksam på de tecken som beskrivs nedan:

- **svullnad, smärta, värme, rodnad** eller ömhet i **ett ben**
 - **plötslig andfåddhet**, särskilt med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
 - **buksmärta**, svullen buk, blod i avföringen.
- **Sök omedelbart medicinsk hjälp** om du får något av dessa symtom.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 år, eftersom det inte har studerats i den åldersgruppen.

Andra läkemedel och Mulpleo

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet och amning

Ta inte Mulpleo om du är gravid, såvida inte läkaren uttryckligen rekommenderar det. Effekten av Mulpleo under graviditet är inte känd.

- **Tala om för din läkare** om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn.
- **Använd ett tillförlitligt preventivmedel** under tiden du tar Mulpleo.
- **Om du blir gravid** under tiden du tar Mulpleo ska du **omedelbart** informera din läkare.

Amma inte under behandling med Mulpleo. Det är inte känt om Mulpleo passerar över i bröstmjölk.
→ **Om du ammar** ska du omedelbart informera din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Mulpleo har ingen känd effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Mulpleo innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, det vill säga är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Mulpleo

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos: ta en tablett en gång om dagen, vid samma tidpunkt varje dag, under enbart 7 dagar. Ta tablettarna tillsammans med vätska och svälj dem hela. Tugga, dela eller krossa inte tablettarna. Du kan ta dem i samband med eller mellan måltider.

Din behandling kommer att påbörjas minst 8 dagar före din operation/ditt ingrepp. Ändra inte dosen eller schemat för Mulpleo, såvida inte läkare eller apotekspersonal säger till dig att göra det.

Om du har en svår leversjukdom, tala med din läkare innan du tar Mulpleo.

Om du har tagit för stor mängd av Mulpleo

Om du har tagit för stor mängd av Mulpleo ska du prata med din läkare eller uppsöka sjukhus. Visa dem förpackningen eller denna bipacksedel om möjligt. Du kan komma att övervakas för biverkningar som förknippas med stort antal blodplättar, till exempel blodproppar (se avsnitt 2, *Varningar och försiktighet*, och avsnitt 4, *Eventuella biverkningar*).

Om du har glömt att ta Mulpleo

Om du har glömt att ta en tablett Mulpleo, ta den samma dag så snart du kommer ihåg det. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Mulpleo

Sluta inte att ta Mulpleo utan att först ha diskuterat detta med din läkare. Ta inte Mulpleo i mer än 7 dagar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Högre risk för blodproppar

Vissa personer kan löpa en högre risk för blodproppar, inklusive personer med leversjukdom, och läkemedel som Mulpleo kan förstärka problemet.

Tecken på blodpropp: var uppmärksam på de tecken som beskrivs nedan:

- **svullnad, smärta, värme, rodnad** eller ömhet i **ett ben**
- **plötslig andfåddhet**, särskilt med kraftig smärta i bröstet eller snabb andning
- **buksmärta**, svullen buk, blod i avföringen.

► **Sök omedelbart medicinsk hjälp** om du får något av dessa symtom.

Vanliga biverkningar

(kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- Huvudvärk
- Illamående
- Blodpropp i levern (portavenstrombos)
- Utslag.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Mulpleo ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är lusutrombopag. 1 filmdragerad tablett innehåller 3 mg lusutrombopag.
- Övriga innehållsämnen är:
 - **Tablettkärna:** manitol, mikrokristallin cellulosa, magnesiumoxid, natriumlaurylsulfat, hydroxipropylcellulosa, karmelloskalcium och magnesiumstearat
 - **Filmdragering:** hypromellos, titandioxid, trietylcitrat, talk och röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Mulpleo 3 mg filmdragerade tabletter är ljusröda, runda med en diameter på 7 mm, märkta med varumärket Shionogi ovanför identifieringskoden ”551” på den ena sidan och med styrkan ”3” på den andra sidan.

Mulpleo tillhandahålls i aluminiumblister i en kartong innehållande 7 filmdragerade tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning

Shionogi B.V.
Kingsfordweg 151
1043GR Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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/Τηλ:

+31 (0)20 7038 327

contact@shionogi.eu

DE

Shionogi GmbH

Tfn: +49 (0)89 2109 3049

kontakt@shionogi.eu

ES

Shionogi SLU

Tfn: +34 911 239 258

contacta@shionogi.eu

IT

Shionogi Srl

Tfn: +39 06 94 805 118

contattaci@shionogi.eu

UK

Shionogi U.K.

Tel: +44 (0)20 3053 4190

contact@shionogi.eu

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.