

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mupleo 3 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg lusutrombopag.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Lichtrode, ronde filmomhulde tabletten van 7,0 mm met aan één kant het Shionogi-handelsmerk boven de identificatiecode '551' ingeslagen en aan de andere kant de sterkte '3' ingeslagen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Mupleo is geïndiceerd voor de behandeling van ernstige trombocytopenie bij volwassen patiënten met een chronische leverziekte die een invasieve ingreep ondergaan (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 3 mg lusutrombopag eenmaal daags gedurende 7 dagen.

De ingreep moet vanaf dag 9 na aanvang van de behandeling met lusutrombopag worden uitgevoerd. Vóór de ingreep moet het aantal bloedplaatjes worden bepaald.

Vergeten dosis

Als een dosis wordt vergeten, moet deze zo snel mogelijk worden ingenomen. Er mag geen dubbele dosis worden ingenomen om een vergeten dosis in te halen.

Duur van de behandeling

Mupleo mag niet langer dan 7 dagen worden ingenomen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten van 65 jaar of ouder (zie rubriek 5.2).

Nierfunctiestoornis

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2).

Leverfunctiestoornis

Omdat er slechts beperkte informatie beschikbaar is, zijn de veiligheid en werkzaamheid van Mupleo bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) niet vastgesteld (zie

rubriek 4.4 en 5.1). Voor deze patiënten is naar verwachting geen dosisaanpassing nodig. De behandeling met lusutrombopag mag alleen worden opgestart bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis als het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's (zie rubriek 4.4 en 5.2). Er is geen dosisaanpassing nodig bij lichte (Child-Pugh-klasse A) tot matige (Child-Pugh-klasse B) leverfunctiestoornis.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van lusutrombopag bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Mulpleo is bestemd voor oraal gebruik. De filmomhulde tablet moet eenmaal daags met vloeistof worden ingenomen en in zijn geheel worden doorgeslikt. De tablet mag niet worden gekauwd, gebroken of fijngemaakt. De tablet kan met of zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Trombotische/trombo-embolische complicaties

Patiënten met een chronische leverziekte hebben een risico op portatrombose en trombose van de vena mesenterica. Dit risico kan toenemen door een invasieve ingreep. Het is bekend dat trombo-embolische en trombotische complicaties kunnen optreden met trombopoëtiereceptoragonisten (TPO-receptoragonisten) op basis van het werkingsmechanisme dat gepaard gaat met toenames van het aantal bloedplaatjes. Voorzichtigheid is geboden in verband met trombo-embolische voorvallen na invasieve ingrepen en ook na de behandeling, ongeacht het aantal bloedplaatjes. Het risico op trombose of trombo-embolie kan toenemen bij patiënten met een trombose of trombo-embolie, met een voorgeschiedenis van trombose of trombo-embolie, met afwezigheid van hepatopetale bloedstroom in de hoofdtak van de poortader of bij patiënten met congenitale coagulopathie. Deze patiënten moeten klinisch gemonitord worden wanneer zij met lusutrombopag behandeld worden.

Ernstige leverfunctiestoornis

Er is beperkte informatie over het gebruik van lusutrombopag bij patiënten met een ernstige (Child-Pugh-klasse C) leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.1). Lusutrombopag mag alleen bij deze patiënten worden gebruikt wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Vanwege de instabiele aard van deze patiënten moeten zij ondersteund worden overeenkomstig de klinische praktijk door zorgvuldige controle op vroege tekenen van verergering of nieuw ontstaan van hepatische encefalopathie, ascites en trombotische neiging of bloedingsneiging. Dit dient, waar nodig, te gebeuren middels controle van leverfunctietests, tests die gebruikt worden voor het beoordelen van de stollingsstatus en beeldvorming van de portale vasculatuur. Hoewel bij deze patiënten geen dosisaanpassing nodig is, moet tevens het aantal bloedplaatjes worden gemeten, ten minste één keer ongeveer 5 dagen na de eerste dosis en vervolgens wanneer dit nodig blijkt. Gepaste maatregelen, zoals stopzetting van lusutrombopag, moeten worden genomen als het aantal bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bereikt als gevolg van een toename met $20.000/\mu\text{l}$ vanaf de uitgangssituatie.

Gebruik bij patiënten met een chronische leverziekte die een invasieve ingreep ondergaan

Lusutrombopag moet worden gebruikt wanneer het bloedingsrisico groot wordt geacht op basis van de klinische laboratoriumwaarden, zoals het aantal bloedplaatjes en de waarden van het coagulatie-/fibrinolysesysteem, de klinische symptomen en het type invasieve ingreep. De

werkzaamheid en veiligheid van lusutrombopag zijn niet vastgesteld bij toediening voorafgaand aan laparotomie, thoracotomie, openhartchirurgie, craniotomie of excisie van organen.

Herbehandeling

Er is beperkte informatie over het gebruik van lusutrombopag bij patiënten die eerder aan lusutrombopag zijn blootgesteld.

Gebruik bij patiënten met een voorgeschiedenis van splenectomie

De werkzaamheid en veiligheid van lusutrombopag zijn niet vastgesteld bij toediening aan patiënten met een voorgeschiedenis van splenectomie. Het aantal bloedplaatjes moet zorgvuldig worden gemonitord bij patiënten met een voorgeschiedenis van splenectomie die behandeld worden met lusutrombopag.

Gelijktijdige toediening met interferonpreparaten

Van interferonpreparaten is bekend dat ze het aantal bloedplaatjes verlagen en bijgevolg dient hiermee rekening te worden gehouden bij gelijktijdige toediening van lusutrombopag met interferonpreparaten.

Patiënten met een lichaamsgewicht < 45 kg

Er is beperkte informatie over het gebruik van lusutrombopag bij patiënten met een lichaamsgewicht < 45 kg. Het aantal bloedplaatjes moet ten minste één keer ongeveer 5 dagen na de eerste dosis en vervolgens indien nodig worden gemeten. Gepaste maatregelen, zoals stopzetting van lusutrombopag, moeten worden genomen als het aantal bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bereikt als gevolg van een toename met $20.000/\mu\text{l}$ vanaf de uitgangssituatie.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

P-gp- en BCRP-remmers

Lusutrombopag is een substraat van P-gp en BCRP, maar is geen substraat van OATP1B1, OATP1B3 en OCT1. In het klinische geneesmiddelinteractieonderzoek veroorzaakte gelijktijdige toediening van cyclosporine, een duale remmer van P-gp en BCRP, een toename van de C_{max} - en AUC_{inf} -waarden van lusutrombopag met ongeveer 20% ten opzichte van toediening van lusutrombopag alleen. Daarom kan een mogelijke interactie met P-gp- of BCRP-remmers niet worden uitgesloten, maar er is geen dosisaanpassing nodig bij toediening van de aanbevolen klinische dosis van 3 mg aan volwassenen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie

Mulpleo dient met anticonceptie te worden gebruikt (zie subrubriek Zwangerschap en rubriek 5.3).

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar over het gebruik van lusutrombopag bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Lusutrombopag wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of lusutrombopag/metaboliëten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Uit dieronderzoek is gebleken dat lusutrombopag in melk van lacterende ratten wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan risico voor kinderen die borstvoeding krijgen niet worden uitgesloten. Mulpleo mag niet worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven, aangezien het in melk van zoogdieren werd uitgescheiden.

Vruchtbaarheid

Lusutrombopag had geen invloed op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid bij de rat met doseringen tot respectievelijk 176 en 252 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC bij mannen en vrouwen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lusutrombopag heeft geen bekende invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende bijwerkingen waren hoofdpijn (4,7%, 8/171 patiënten in de groep met lusutrombopag; 3,5%, 6/170 patiënten in de placebogroep), nausea (2,3%, 4/171 patiënten in de groep met lusutrombopag; 4,1%, 7/170 patiënten in de placebogroep), portatrombose (1,2%, 2/171 patiënten in de groep met lusutrombopag; 1,2%, 2/170 patiënten in de placebogroep) en rash (1,2%, 2/171 patiënten in de groep met lusutrombopag; 0%, 0/170 patiënten in de placebogroep).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

In Tabel 1 worden de bijwerkingen weergegeven die optraden met 3 mg lusutrombopag eenmaal daags gedurende 7 dagen in gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met trombocytopenische patiënten met een chronische leverziekte die een invasieve ingreep ondergingen (M0626, M0631 en M0634; N=171). Deze bijwerkingen worden weergegeven volgens de MedDRA-systeem/orgaanklasse.

Tabel 1 Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking - Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea
Lever- en galaandoeningen	Portatrombose
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash

^a Frequentie categorie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Trombotische/trombo-embolische complicaties

Portatrombose is gemeld in klinische, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken met 3 mg lusutrombopag eenmaal daags gedurende maximaal 7 dagen (1,2%, 2/171 patiënten). De incidentie was vergelijkbaar met die in de placebogroep (1,2%, 2/170 patiënten). Eén geval van cardiale ventriculaire trombose werd alleen in de groep met lusutrombopag gemeld (0,6%, 1/171). In het fase 2b-onderzoek werd in de groepen die 2 mg en 4 mg lusutrombopag kregen bij één patiënt een portatrombose gemeld als bijwerking die tijdens de behandeling optrad (*treatment-emergent adverse event*, TEAE). In de groep die 4 mg lusutrombopag kreeg, werd bij één patiënt

trombose van de vena mesenterica als TEAE gemeld, terwijl in de placebogroep bij twee patiënten trombose van de vena mesenterica als TEAE werd gemeld (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

4.9 Overdosering

Overdosering kan een overmatige toename van het aantal bloedplaatjes veroorzaken en dit kan vervolgens aanleiding geven tot een medische toestand die tot een trombose of trombo-embolie dreigt te leiden. Er is geen specifiek antidotum voor overdosering met lusutrombopag. Het aantal bloedplaatjes moet regelmatig worden gemeten en de toestand van de patiënt moet zorgvuldig worden geobserveerd. Aangezien lusutrombopag zich in grote mate aan serumeiwitten bindt, wordt hemodialyse niet doeltreffend geacht.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, andere systemische hemostatica, ATC-code: B02BX07

Werkingsmechanisme

Lusutrombopag is een oraal actieve TPO-receptoragonist. Lusutrombopag werkt op de hematopoëtische stamcellen en op het transmembraandomein van humane TPO-receptoren die tot expressie worden gebracht in megakaryocyten. Het stimuleert de megakaryocyt tot proliferatie en differentiatie via een signaaltransductiesysteem voor het opreguleren van de productie dat vergelijkbaar is met het systeem dat gebruikt wordt door endogeen TPO, wat vervolgens tot trombocytopoëse leidt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Er zijn twee gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase 3-onderzoeken uitgevoerd ter beoordeling van lusutrombopag ten opzichte van placebo bij trombocytopenische (aantal bloedplaatjes $< 50.000/\mu\text{l}$) proefpersonen met een chronische leverziekte (Child-Pugh-klasse A en B) die een electieve invasieve ingreep ondergingen (uitgezonderd laparotomie, thoracotomie, craniotomie, openhartoperatie, orgaanresectie of partiële resectie van een orgaan) in Japan (M0631 (L-PLUS 1)) en verschillende landen (M0634 (L-PLUS 2)). De proefpersonen werden gerandomiseerd naar 3 mg lusutrombopag of placebo in een verhouding van 1:1. De randomisatie werd gestratificeerd volgens het aantal bloedplaatjes bij de screening/in de uitgangssituatie en de primaire invasieve ingreep. De onderzoeksbehandeling werd oraal toegediend gedurende maximaal 7 dagen. Op dag 5 tot dag 7 werd het aantal bloedplaatjes gemeten vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. De toediening van het onderzoeksgeneesmiddel werd stopgezet wanneer het aantal bloedplaatjes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bedroeg en er sprake was van een stijging van $\geq 20.000/\mu\text{l}$ ten opzichte van de uitgangssituatie.

De invasieve ingreep werd uitgevoerd tussen dag 9 en 14.

In Onderzoek M0631 ontvingen 96 proefpersonen lusutrombopag of placebo eenmaal daags: 48 proefpersonen in de groep met lusutrombopag en 48 proefpersonen in de placebogroep. Acht proefpersonen die met lusutrombopag werden behandeld en 2 proefpersonen die placebo kregen, ontvingen minder dan 7 dagen behandeling omdat ze vóór dag 7 het criterium voor responder hadden

bereikt. Van de 48 proefpersonen in de groep met lusutrombopag ontvingen 40 proefpersonen lusutrombopag gedurende 7 dagen, 4 gedurende 6 dagen, 1 gedurende 5 dagen en 3 proefpersonen gedurende 4 dagen. Van de 48 proefpersonen in de placebogroep werden er 46 gedurende 7 dagen en 2 gedurende 4 dagen behandeld.

In Onderzoek M0634, werden 215 proefpersonen in het onderzoek gerandomiseerd: 108 naar de groep met lusutrombopag 3 mg en 107 naar de placebogroep. Eén proefpersoon in de groep met lusutrombopag verliet het onderzoek vóór toediening van het onderzoeksgeneesmiddel. In de groep met lusutrombopag ontvingen 73/107 proefpersonen (68,2%) het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 7 dagen. Van de resterende proefpersonen in de groep met lusutrombopag ontvingen 15, 8 en 11 proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel respectievelijk 4, 5 en 6 dagen. In de placebogroep ontvingen 94/107 proefpersonen (87,9%) het onderzoeksgeneesmiddel gedurende 7 dagen. Van de resterende proefpersonen in de placebogroep ontvingen 5, 4 en 4 proefpersonen het onderzoeksgeneesmiddel respectievelijk gedurende 4, 5 en 6 dagen.

Het primaire eindpunt in Onderzoek M0631 was het deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was (d.w.z. die het aantal bloedplaatjes $> 50.000/\mu\text{l}$ bereikten) vóór de primaire invasieve ingreep. Het primaire eindpunt in Onderzoek M0634 was het deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was (d.w.z. die het aantal bloedplaatjes $> 50.000/\mu\text{l}$ bereikten) vóór de primaire invasieve ingreep en die vanaf de randomisatie tot en met 7 dagen na de primaire invasieve ingreep geen noodbehandeling voor bloeding vereisten.

Om tot een globale vergelijking te komen van de resultaten van Onderzoek M0631 en M0634, zoals wordt weergegeven in Tabel 2 tot en met Tabel 5, werden de gegevens van Onderzoek M0631 opnieuw geanalyseerd op basis van het primaire eindpunt van Onderzoek M0634. Het deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was vóór de primaire invasieve ingreep en die vanaf de randomisatie tot en met 7 dagen na de primaire invasieve ingreep geen noodbehandeling voor bloeding vereisten, was statistisch significant groter in de groep met lusutrombopag dan in de placebogroep voor het afzonderlijke onderzoek en de gepoolde analyses (Tabel 2).

Tabel 2 Deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie en noodbehandeling niet nodig waren

	Onderzoek M0631		Onderzoek M0634		Totaal	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Deel van de proefpersonen [a] (aantal proefpersonen)	75,5% (37)	12,5% (6)	64,8% (70)	29,0% (31)	68,2% (107)	23,9% (37)
Vergelijking met placebo [b]: Verschil in verhouding (95%-BI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag

[a] Deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie vóór de primaire invasieve ingreep en een noodbehandeling (waaronder bloedplaatjestransfusie) voor bloeding vanaf de randomisatie tot en met 7 dagen na de primaire invasieve ingreep niet nodig waren. Naast de proefpersonen die een bloedplaatjestransfusie ontvingen, werden proefpersonen bij wie om welke reden dan ook geen invasieve ingreep werd uitgevoerd, ook beschouwd als proefpersonen die een bloedplaatjestransfusie kregen.

[b] Cochran-Mantel-Haenszeltoets met als stratum het aantal bloedplaatjes in de uitgangssituatie. In de analyse voor gepoolde gegevens werd het onderzoek als stratum toegevoegd. De p-waarde en het betrouwbaarheidsinterval werden berekend met behulp van de Wald-methode.

De belangrijkste secundaire eindpunten in Onderzoek M0631 en M0634 waren

Deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was tijdens het onderzoek (dag 1 t/m dag 35)

Het deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was tijdens het onderzoek was significant groter in de groepen met lusutrombopag in de afzonderlijke onderzoeken en de gepoolde (Onderzoek M0631 en M0634) groep met lusutrombopag ten opzichte van placebo (Tabel 3).

Tabel 3 Deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was tijdens het onderzoek (dag 1 t/m dag 35)

	Onderzoek M0631		Onderzoek M0634		Totaal	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Deel van de proefpersonen [a] (aantal proefpersonen)	77,6% (38)	12,5% (6)	63,0% (68)	29,0% (31)	67,5% (106)	23,9% (37)
Vergelijking met placebo [b]: Verschil in verhouding (95%-BI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Deel van de proefpersonen bij wie een bloedplaatjestransfusie niet nodig was tijdens het onderzoek (d.w.z. van dag 1 t/m dag 35). Naast de proefpersonen die een bloedplaatjestransfusie ontvingen, werden proefpersonen bij wie om welke reden dan ook geen invasieve ingreep werd uitgevoerd, ook beschouwd als proefpersonen die een bloedplaatjestransfusie kregen.

[b] Cochran-Mantel-Haenszeltoets met als stratum het aantal bloedplaatjes in de uitgangssituatie. In de analyse voor gepoolde gegevens werd het onderzoek als stratum toegevoegd. De p-waarde en het betrouwbaarheidsinterval werden berekend met behulp van de Wald-methode.

Deel van de responders

Het deel van de proefpersonen die aan de respondercriteria voldeden (gedefinieerd als een toename van het aantal bloedplaatjes tot $\geq 50.000/\mu\text{l}$ met een toename van $\geq 20.000/\mu\text{l}$ vanaf de uitgangssituatie) tijdens het onderzoek was significant groter in de groepen met lusutrombopag in de afzonderlijke onderzoeken en de gepoolde (Onderzoek M0631 en M0634) groep met lusutrombopag ten opzichte van placebo (Tabel 4).

Tabel 4 Deel van de responders

	Onderzoek M0631		Onderzoek M0634		Totaal	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Deel van de proefpersonen [a] (aantal proefpersonen)	75,5% (37)	6,3% (3)	64,8% (70)	13,1% (14)	68,2% (107)	11,0% (17)
Vergelijking met placebo [b]: Verschil in verhouding (95%-BI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-waarde	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Een responder werd gedefinieerd als een proefpersoon die een aantal bloedplaatjes van $\geq 50.000/\mu\text{l}$ bereikte met een toename van $\geq 20.000/\mu\text{l}$ vanaf de uitgangssituatie. Een proefpersoon werd als non-responder beschouwd wanneer hij/zij pas na bloedplaatjestransfusie aan de respondercriteria voldeed.

[b] Cochran-Mantel-Haenszeltoets met als stratum het aantal bloedplaatjes in de uitgangssituatie. In de analyse voor gepoolde gegevens werd het onderzoek als stratum toegevoegd. De p-waarde en het betrouwbaarheidsinterval werden berekend met behulp van de Wald-methode.

Duur van de toename van het aantal bloedplaatjes tot $\geq 50.000/\mu\text{l}$

De duur van de toename van het aantal bloedplaatjes tot $\geq 50.000/\mu\text{l}$ in Onderzoek M0631 en M0634 en de gepoolde (Onderzoek M0631 en M0634) groepen met lusutrombopag was significant groter ten opzichte van placebo (Tabel 5).

Tabel 5 Duur van de toename van het aantal bloedplaatjes tot $\geq 50.000/\mu\text{l}$

	Onderzoek M0631		Onderzoek M0634		Totaal	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Totaal						
- n	48	48	107	107	155	155
- Mediaan (dagen)	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-waarde [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = lusutrombopag; Q1 = 25ste percentiel; Q3 = 75ste percentiel

[a] P-waarde werd berekend met behulp van de van-Elteren-test met bloedplaatjestransfusiestatus als stratum.

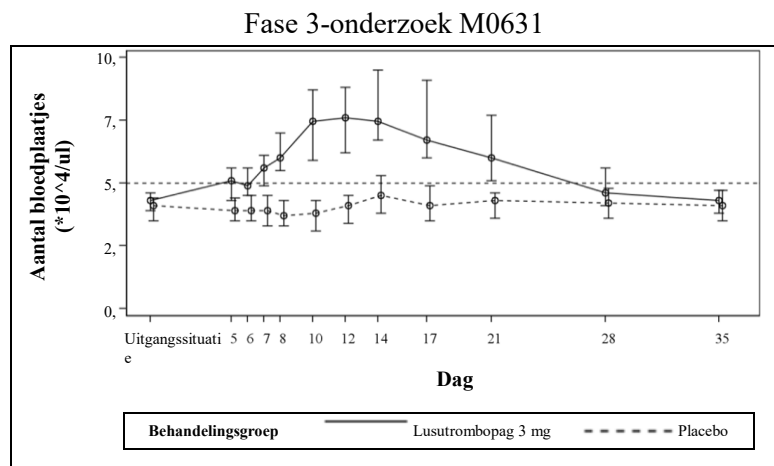
In de analyse voor gepoolde gegevens werd het onderzoek als stratum toegevoegd.

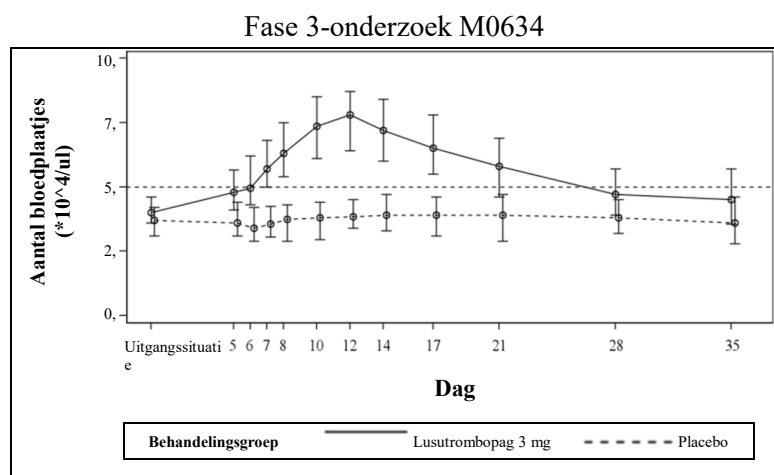
Tijdsverloop van het bloedplaatjesaantal

Het gemiddelde (bereik) maximale bloedplaatjesaantal bij proefpersonen zonder bloedplaatjestransfusie in de groep met lusutrombopag in Onderzoek M0631 en M0634 bedroeg respectievelijk 90.200 (59.000 tot 145.000)/ μl en 86.900 (25.000 tot 219.000)/ μl ; de gemiddelde (bereik) tijd die nodig was om het maximale bloedplaatjesaantal te bereiken, bedroeg respectievelijk 14,0 (6 tot 28) dagen en 12,0 (5 tot 35) dagen, en daarna wordt verwacht dat het aantal bloedplaatjes afneemt.

In Figuur 1 wordt het tijdsverloop van het bloedplaatjesaantal weergegeven bij de proefpersonen die met lusutrombopag werden behandeld zonder bloedplaatjestransfusie en bij de proefpersonen die placebo kregen met bloedplaatjestransfusie in Onderzoek M0631 en M0634.

Figuur 1 Profielen van het tijdsverloop van het bloedplaatjesaantal in de fase 3-onderzoeken met trombocytopenische patiënten met een chronische leverziekte (proefpersonen die met lusutrombopag behandeld werden zonder bloedplaatjestransfusie en proefpersonen die placebo kregen met bloedplaatjestransfusie)





Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis

In Onderzoek M0634 werden 3 proefpersonen met Child-Pugh-klasse C leverziekte per vergissing opgenomen (allen in de groep met lusutrombopag). Deze patiënten kregen alle drie 7 dagen behandeling met lusutrombopag. Deze beperkte gegevens duiden niet op een abnormaal patroon in de toename van het aantal bloedplaatjes bij deze deelpopulatie.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Mulpleo in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor trombocytopenie als gevolg van een leverziekte (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lusutrombopag wordt geabsorbeerd met een piekconcentratie die 6 tot 8 uur na orale toediening optreedt. De accumulatie van de $C_{\max}$ en de AUC waren ongeveer 2 met eenmaaldaagse, meervoudige dosering en de *steady-state* plasmaconcentratie van lusutrombopag blijkt na dag 5 te worden bereikt. De farmacokinetiek van lusutrombopag was vergelijkbaar bij gezonde proefpersonen en bij de populatie met een chronische leverziekte. Tabel 6 toont de farmacokinetische parameters bij patiënten met een chronische leverziekte.

Tabel 6 Farmacokinetische parameters van lusutrombopag na een eenmaaldaagse dosis van 3 mg bij trombocytopenische patiënten met een chronische leverziekte (Onderzoek M0634)

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

n = 9.

Geometrisch gemiddelde (%VC) behalve voor $T_{\max}$, wat de mediaan is (bereik).

Interactie met voedsel

Noch voedsel (waaronder een vetrijk en calorierijk dieet) noch gelijktijdige toediening van calcium heeft een klinisch betekenisvolle invloed op de farmacokinetiek van lusutrombopag.

Distributie

De binding aan plasma-eiwitten bij de mens bedraagt $\geq 99,9\%$. Het gemiddelde (% variatiecoëfficiënt) schijnbare distributievolume tijdens de terminale fase van lusutrombopag bij gezonde, volwassen proefpersonen (n = 16) bedroeg 39,5 l (23,5%).

Bij de rat gaven de resultaten aan dat lusutrombopag en de metabolieten ervan overgaan naar de foetus via de placenta.

Biotransformatie

Lusutrombopag is een substraat van P-gp en BCRP, maar is geen substraat van OATP1B1, OATP1B3 of OCT1. In het massabalansonderzoek bij de mens met [¹⁴C]-lusutrombopag was onveranderd lusutrombopag (97% van de radioactiviteit in plasma) het belangrijkste circulerende bestanddeel, terwijl de metabolieten, zoals deshexyl, β -geoxideerd carboxylzuur, taurineconjugaat van β -geoxideerd carboxylzuur en acylglucuronide met minder dan 2,6% van de radioactiviteit in het plasma werden gedetecteerd. In de feces bestond de radioactiviteit uit onveranderd lusutrombopag (16% van de toegediende radioactiviteit) en β -oxidatiegerelateerde metabolieten (35% van de toegediende radioactiviteit), wat erop wijst dat lusutrombopag eerst door ω -oxidatie en vervolgens door β -oxidatie van O-hexylzijketen wordt gemetaboliseerd. Uit *in-vitro*-onderzoek is gebleken dat CYP4-enzymen, waaronder het CYP4A11- en deels het CYP3A4-enzym, bijdroegen aan ω -oxidatie bij de vorming van 6-gehydroxyleerd lusutrombopag. Bij klinisch gebruik zijn er geen geneesmiddeleninteracties gemeld via remming of inductie van CYP4A-enzymen. Bijgevolg is het onwaarschijnlijk dat inductoren en remmers van CYP4A-enzymen, waaronder CYP4A11, een invloed hebben op de farmacokinetiek van lusutrombopag.

Lusutrombopag heeft een gering remmend effect op CYP-enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4/5) en een gering inducerend effect op CYP-enzymen (CYP1A2, 2C9 en 3A4) en UGT-enzymen (UGT1A2, 1A6 en 2B7). Lusutrombopag heeft tevens een gering remmend effect op P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K en BSEP. Men is van oordeel dat lusutrombopag geen invloed heeft op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die een substraat zijn van deze enzymen of transporteiwitten.

Eliminatie

Lusutrombopag werd bij de mens voornamelijk via de feces uitgescheiden (ongeveer 83% in de feces en 1% in de urine).

Het geometrisch gemiddelde van de $t_{1/2}$ (% variatiecoëfficiënt) was 38,3 uur (18,7%) na meerdere orale doses van 3 mg lusutrombopag.

Lineariteit/non-lineariteit

Zowel de C_{max} als de AUC voor lusutrombopag nemen op dosisproportionele wijze toe in het dosisbereik met meerdere orale doses van 0,25 tot 4 mg eenmaal daags bij patiënten met een chronische leverziekte.

Farmacokinetiek in subpopulaties

Leeftijd, geslacht en ras

In een farmacokinetische populatieanalyse met plasmaconcentraties van lusutrombopag afkomstig van klinisch onderzoek met lusutrombopag werd geen klinisch betekenisvol effect van leeftijd, geslacht of ras op de farmacokinetiek van lusutrombopag vastgesteld.

Pediatrische patiënten

Er zijn geen farmacokinetische gegevens verkregen bij kinderen.

Nierfunctiestoornis

Lusutrombopag wordt zelden in de urine uitgescheiden (ongeveer 1%). In een farmacokinetische populatieanalyse met plasmaconcentraties van lusutrombopag afkomstig van klinisch onderzoek met lusutrombopag werd geen klinisch betekenisvol effect van de nierfunctie op de farmacokinetiek van lusutrombopag vastgesteld.

Leverfunctiestoornis

Er wordt verwacht dat lichte en matige leverfunctiestoornis (lichte, Child-Pugh-klasse A; matige, Child-Pugh-klasse B) weinig invloed heeft op de farmacokinetiek van lusutrombopag. De verschillen in farmacokinetiek van een enkelvoudige dosis lusutrombopag van 0,75 mg waren relatief klein bij

proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis ten opzichte van de gezonde vergelijkbare controlegroep. De AUC-verhoudingen ten opzichte van de gezonde vergelijkbare controlegroep waren 1,05 bij proefpersonen met een lichte leverfunctiestoornis en 1,20 bij proefpersonen met een matige leverfunctiestoornis.

De bereiken van de waargenomen $C_{\max}$ en $AUC_{0-\tau}$ overlaptten elkaar bij de patiënten met Child-Pugh-klasse A, B en C. De $C_{\max}$ en $AUC_{0-\tau}$ van alle patiënten met Child-Pugh-klasse C waren niet hoger dan de maximumwaarden bij Child-Pugh-klasse A en B. Vanwege de beperkte beschikbare informatie mag lusutrombopag alleen gebruikt worden bij patiënten met Child-Pugh-klasse C wanneer het verwachte voordeel opweegt tegen de verwachte risico's.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Lusutrombopag veroorzaakt geen stimulatie van de bloedplaatjesproductie bij de diersoorten die gebruikt werden in de toxicologische onderzoeken. Dit komt door de unieke specificiteit van de humane TPO-receptor. De gegevens afkomstig van toxicologisch onderzoek met deze dieren tonen hierdoor geen mogelijke bijwerkingen die verband houden met een overdreven farmacologisch effect bij de mens.

Effecten bij niet-klinische onderzoeken werden uitsluitend waargenomen na blootstelling die geacht wordt beduidend hoger te liggen dan het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld, zodat deze weinig relevant zijn voor klinische doeleinden.

Bij de rat worden lusutrombopag en de metabolieten ervan in de melk uitgescheiden en de concentraties in de melk daalden samen met die in het plasma.

Herhaalde toxiciteit

De belangrijkste toxiciteitsbevindingen die in verband zijn gebracht met de toediening van lusutrombopag zijn een verlenging van de PTT en de APTT (rat), verhoogde activiteit van ALAT en ASAT in het plasma (rat en hond), toxiciteit voor de bijniere (rat en hond), huid- en voormaagletsels (rat) en renale toxiciteit (rat).

Hoge doses (10 mg/kg/dag) en langdurige behandeling (8 weken) met lusutrombopag houden een mogelijk risico in op fibrose in het beenmerg via de humane TPO-receptor op basis van de resultaten van een onderzoek met de TPOR-Ki/Shi-muis waarbij een chimerische humane TPO-receptor met transmembraandomein in de TPO-receptor van de muis werd geïntegreerd.

Carcinogenese

Lusutrombopag was niet carcinogeen bij de mannelijke en vrouwelijke muis bij doseringen tot 20 mg/kg/dag (een dosis van ten minste 45 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC) of bij de rat bij doseringen tot 20 mg/kg/dag bij mannetjes en 2 mg/kg/dag bij vrouwtjes (een dosis van respectievelijk 49 en 30 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC).

Mutagenese

Lusutrombopag was niet genotoxisch wanneer het onderzocht werd in een bacteriële terugmutatietest, een chromosomale afwijkingstest met gekweekte longcellen van de Chinese hamster of een *in-vivo*-micronucleustest met beenmergcellen van de muis.

Vruchtbaarheid

Lusutrombopag had geen invloed op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid en vroege embryonale ontwikkeling bij de rat met doseringen tot 100 mg/kg/dag (respectievelijk 176 en 252 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC).

Embryonale/foetale ontwikkeling

Lusutrombopag toonde geen teratogeniciteit bij de rat en het konijn tot respectievelijk 80 mg/kg/dag en 1.000 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de foetale levensvatbaarheid of embryonale/foetale ontwikkeling opgemerkt bij het konijn met doseringen tot 1000 mg/kg/dag (161 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC). Bij de rat werden de volgende bijwerkingen van lusutrombopag op de foetale intra-uteriene groei en skeletmorfologie vastgesteld: een onderdrukking van de foetale intra-uteriene groei (laag foetaal lichaamsgewicht en een afname van het aantal verbeende sternebrae) bij een dosis van 80 mg/kg/dag en een hoge incidentie van boventallige korte cervicale ribben bij een dosis van 40 mg/kg/dag of meer, en een hoge incidentie van een boventallige korte thoracolumbale rib bij een dosis van 4 mg/kg/dag of meer. Bij doseringen van 40 mg/kg/dag of meer was er sprake van een onderdrukking van de foetale intra-uteriene groei en cervicale ribben, wat op maternale toxiciteit wijst. Daarnaast werden de boventallige korte thoracolumbale ribben waargenomen bij doseringen zonder maternale toxiciteit. De veranderingen werden ook opgemerkt bij F1-pups op dag 4 na de geboorte met 12,5 mg/kg/dag of meer in het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling. Bij volwassen F1-dieren werden echter geen boventallige volledige en korte thoracolumbale rib waargenomen. Op basis van de resultaten werd het *no-observed-adverse-effect level* (NOAEL) geschat rond 4 mg/kg/dag in het onderzoek naar embryonale/foetale ontwikkeling bij de rat (23 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC).

Pre- en postnatale ontwikkeling

In het onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij de rat met doseringen tot 40 mg/kg/dag werden de volgende bijwerkingen van lusutrombopag op de postnatale ontwikkeling vastgesteld bij een dosering van 40 mg/kg/dag: verlenging van de drachtperiode bij vrouwtjes, lage levensvatbaarheid vóór het spenen, vertraagde postnatale groei zoals vertraagde negatieve geotaxie of vertraagd openen van de oogleden, laag lichaamsgewicht van de pups, lage vrouwelijke vruchtbaarheidsindex, een tendens naar een laag aantal corpora lutea of implantaties, en een tendens naar een verhoogde mortaliteit vóór de implantatie en een abnormaal klinisch teken zoals prominente, cirkelvormige ringen op de staart na het spenen. Er waren geen effecten op de zwangerschap, bevalling, lactatie bij F0-vrouwtjes en op de postnatale ontwikkeling bij F1-pups met doseringen tot 12,5 mg/kg/dag (89 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de AUC).

Fototoxiciteit

In het onderzoek naar fototoxiciteit van de huid had lusutrombopag geen fototoxisch potentieel bij haarloze muizen met doseringen tot 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (613 maal de klinische niveaus waaraan volwassen mensen worden blootgesteld op basis van de $C_{\max}$ [0,157 µg/ml]).

Environmental Risk Assessment (ERA)

ERA-studies hebben aangetoond dat lusutrombopag potentieel zeer persistent, zeer bioaccumulerend en toxisch voor het milieu is.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Mannitol
Microkristallijne cellulose
Magnesiumoxide
Natriumlaurylsulfaat
Hydroxypropylcellulose
Carmellosecalcium
Magnesiumstearaat

Filmomhulling

Hypromellose
Titaandioxide
Triëthylcitraat
Talk
Rood ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Blisterverpakking bestaande uit OPA/aluminiumfolie/PVC-film met aluminium doordrukfolie, verpakt in een kartonnen doos. Elke doos bevat 7 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3).

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1348

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2019

Datum van laatste verlenging:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Mupleo 3 mg filmomhulde tabletten
lusutrombopag

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg lusutrombopag

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Filmomhulde tablet

7 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/18/1348

13. PARTIJNUMMER

Partij

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Mulpleo

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mulpleo 3 mg filmomhulde tabletten
lusutrombopag

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shionogi

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Partij

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Mulpleo 3 mg filmomhulde tabletten lusutrombopag

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Mulpleo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Mulpleo en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Mulpleo bevat de werkzame stof lusutrombopag. Deze stof behoort tot een groep geneesmiddelen die *trombopoëetine-receptoragonisten* worden genoemd. Dit geneesmiddel helpt het aantal *bloedplaatjes* in uw bloed te verhogen. Bloedplaatjes zijn bloedbestanddelen die het bloed helpen stollen en daardoor bloedingen helpen voorkomen.

Mulpleo wordt gebruikt om **het risico op bloedingen tijdens een operatie en andere ingrepen** (waaronder het trekken van een tand en endoscopie) **te verlagen**. Het wordt gegeven aan volwassenen bij wie het aantal bloedplaatjes laag is als gevolg van een chronische leverziekte.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent **allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 onder '*Welke stoffen zitten er in dit middel?*'.
➤ **Raadpleeg uw arts** als dit van toepassing is op u voordat u Mulpleo inneemt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het uw arts:

- **als u een risico loopt op bloedstolsels** in uw aders of slagaders, of als u in het verleden bloedstolsels heeft gehad;
- **als u een ernstige leverziekte heeft;**
- **als uw milt is verwijderd;**
- **als u met interferontherapie wordt behandeld.**

➤ **Raadpleeg uw arts** voordat u Mulpleo inneemt, als een van deze zaken van toepassing is op u.

Tekenen van een bloedstolsel: let op de volgende tekenen:

- **zwelling, pijn, warmtegevoel, roodheid** of gevoeligheid in **uw been**;
- **plotse kortademigheid**, vooral met scherpe pijn op de borst of snelle ademhaling;
- **buikpijn**, gezwollen buik, bloed in uw ontlasting.

► **Zoek onmiddellijk medische hulp** als u een van deze tekenen opmerkt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen of jongeren tot 18 jaar, aangezien het geneesmiddel niet onderzocht is bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Neemt u naast Mulpleo nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts.

Zwangerschap en borstvoeding

Neem dit middel niet in als u zwanger bent, tenzij uw arts u dat uitdrukkelijk aanbeveelt. De invloed van Mulpleo tijdens de zwangerschap is niet bekend.

- Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? **Vertel dat dan uw arts.**
- **Gebruik betrouwbare anticonceptiemethoden** terwijl u Mulpleo inneemt.
- **Als u toch zwanger wordt** tijdens de behandeling met Mulpleo, vertel dat dan **onmiddellijk** aan uw arts.

Geef geen borstvoeding tijdens de behandeling met Mulpleo, aangezien het niet bekend is of het geneesmiddel in de melk wordt uitgescheiden.

→ **Als u reeds borstvoeding geeft**, bespreek dit dan onmiddellijk met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Mulpleo heeft geen bekende invloed op uw rijvaardigheid of op uw vermogen om machines te gebruiken.

Mulpleo bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Aanbevolen dosering: neem één tablet eenmaal per dag, elke dag op hetzelfde tijdstip in gedurende slechts zeven dagen. Neem de tablet met een vloeistof in en slik hem in zijn geheel door. Kauw niet op de tablet, breek hem niet en maak hem niet fijn. U kunt de tablet met voedsel of tussen de maaltijden innemen.

Uw behandeling start ten minste 8 dagen vóór uw operatie of ingreep. U mag de dosis of het doseringsschema voor de inname van Mulpleo niet veranderen, tenzij uw arts of apotheker u dat opdraagt.

Als u een ernstige leverziekte heeft, vertel dat dan aan uw arts voordat u Mulpleo inneemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van dit middel heeft ingenomen, neem dan contact op met uw arts of ga naar het ziekenhuis. Toon, indien mogelijk, de verpakking of deze bijsluiter. Het is mogelijk dat u gecontroleerd wordt op bijwerkingen die gepaard gaan met te veel bloedplaatjes, zoals bloedstolsels (zie rubriek 2, 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' en rubriek 4, 'Mogelijke bijwerkingen').

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een tablet van Mulpleo bent vergeten, neem deze dan zodra u eraan denkt op dezelfde dag. Neem geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet met de inname van dit middel zonder dit met uw arts te bespreken en neem dit middel niet langer dan 7 dagen in.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen veroorzaken, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Hoger risico op bloedstolsels

Bepaalde mensen kunnen een hoger risico hebben op bloedstolsels, waaronder mensen met een leverziekte. Geneesmiddelen zoals Mulpleo kunnen dit probleem verergeren.

Tekenen van een bloedstolsel: let op de volgende tekenen:

- **zwelling, pijn, warmtegevoel, roodheid** of gevoeligheid in uw been.
- **plotse kortademigheid**, vooral met scherpe pijn op de borst of snelle ademhaling.
- **buikpijn**, gezwollen buik, bloed in uw ontlasting.

► **Zoek onmiddellijk medische hulp** als u een van deze tekenen opmerkt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

(komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- misselijkheid
- bloedstolsel in de lever (portatrombose)
- huiduitslag.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakkingen na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is lusutrombopag. Elke filmomhulde tablet bevat 3 mg lusutrombopag.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
 - **Tabletkern:** mannitol, microkristallijne cellulose, magnesiumoxide, natriumlaurylsulfaat, hydroxypropylcellulose, carmellosecalcium en magnesiumstearaat (zie rubriek 2 'Mulpleo bevat natrium').
 - **Filmomhulling:** hypromellose, titaandioxide, triëthylcitraat, talk en rood ijzeroxide (E172)

Hoe ziet Mulpleo eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Mulpleo 3 mg filmomhulde tabletten zijn lichtrode, ronde filmomhulde tabletten van 7 mm met aan één kant het Shionogi-handelsmerk boven de identificatiecode '551' ingeslagen en aan de andere kant de sterkte '3' ingeslagen.

Mulpleo wordt geleverd in aluminium blisterverpakkingen verpakt in een doos met 7 filmomhulde tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nederland

Fabrikant

Shionogi B.V.
Herengracht 464
1017CA
Amsterdam
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

AT, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, IE, EL, FI, 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:
+31204917439
contact@shionogi.eu

DE

Shionogi GmbH
Tel: +49 (0) 30 2062980 66
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

FR

Shionogi SAS
Tel: +33 (0)1 86 65 58 06
contactfrance@shionogi.eu

UK (NI)

Shionogi B.V.
Tel: +44 (0) 28 9124 8945
contact@shionogi.eu

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.