

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

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

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lusutrombopag Shionogi 3 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 3 mg Lusutrombopag.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Hellrote, runde Filmtabletten mit 7,0 mm Durchmesser und der Prägung des Shionogi-Markenzeichens über dem Identifizierungscode „551“ auf der einen und der Prägung der Stärke „3“ auf der anderen Seite.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Lusutrombopag Shionogi wird angewendet zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über 7 Tage.

Der Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden. Vor dem Eingriff muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden.

#### *Versäumte Dosis*

Wenn eine Dosis versäumt wurde, soll sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

#### *Behandlungsdauer*

Lusutrombopag Shionogi darf nicht länger als 7 Tage eingenommen werden.

#### Besondere Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Aufgrund der vorliegenden begrenzten Daten ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Lusutrombopag Shionogi bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Bei diesen Patienten wird mit keiner Dosisanpassung gerechnet. Eine Behandlung mit Lusutrombopag darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lusutrombopag bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Lusutrombopag Shionogi ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Filmtablette soll einmal täglich mit Flüssigkeit eingenommen und im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut, geteilt oder zerdrückt werden. Sie kann zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung besteht das Risiko einer Portalvenen- und Mesenterialvenenthrombose. Dieses Risiko kann sich durch einen invasiven Eingriff erhöhen. Es ist bekannt, dass bei Thrombopoetin (TPO)-Rezeptoragonisten aufgrund des Wirkmechanismus, der mit Anstiegen der Thrombozytenzahl verbunden ist, thromboembolische und thrombotische Komplikationen auftreten können. Im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse ist Vorsicht angezeigt und dies gilt auch nach invasiven Eingriffen sowie nach der Behandlung, unabhängig von den Thrombozytenzahlen. Bei Patienten mit Thrombose oder Thromboembolie, einer Vorgeschichte von Thrombose oder Thromboembolie, fehlendem hepatopetalem Blutfluss im Hauptstamm der Portalvene oder bei Patienten mit angeborener Koagulopathie kann das Risiko für eine Thrombose oder Thromboembolie steigen. Diese Patienten sollen bei einer Behandlung mit Lusutrombopag klinisch überwacht werden.

#### Schwer eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1). Lusutrombopag darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Aufgrund der instabilen Situation dieser Patienten müssen sie in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis durch eine engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Zustandsverschlechterung oder einer neu beginnenden hepatischen Enzephalopathie, Aszites sowie einer Thrombose- oder Blutungsneigung, die durch Überwachung von Leberfunktionstests sowie durch Tests zur Bewertung des Gerinnungsstatus und durch bildgebende Untersuchungen der Portalgefäße erfolgt, je nach Bedarf unterstützt werden. Außerdem muss die Thrombozytenzahl mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf kontrolliert werden, auch wenn bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  erreicht,

weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von 20.000/ $\mu$ l kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

#### Anwendung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

Lusutrombopag sollte dann angewendet werden, wenn das Blutungsrisiko aufgrund der Ergebnisse von klinischen Laboruntersuchungen, wie z. B. für den Thrombozytenwert und das Koagulations-Fibrinolyse-System, und aufgrund der klinischen Symptome und der Art des invasiven Eingriffs als hoch eingestuft wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Anwendung vor einer Laparotomie, Thorakotomie, Operation am offenen Herzen, Kraniotomie oder Organexzision sind nicht erwiesen.

#### Wiederholungsbehandlung

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten vor, die Lusutrombopag zu einem früheren Zeitpunkt bereits einmal ausgesetzt waren.

#### Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie sind nicht erwiesen. Die Thrombozytenzahl ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie bei der Behandlung mit Lusutrombopag sorgfältig zu überwachen.

#### Gleichzeitige Anwendung mit Interferon-Präparaten

Interferon-Präparate senken bekanntlich die Thrombozytenzahlen und dies ist zu berücksichtigen, wenn Lusutrombopag gleichzeitig mit Interferon-Präparaten angewendet wird.

#### Patienten mit einem Körpergewicht <45 kg

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit einem Körpergewicht <45 kg vor. Die Thrombozytenzahl muss mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf gemessen werden. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von  $\geq 50.000/\mu$ l erreicht, weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von 20.000/ $\mu$ l kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### P-gp- und BCRP-Inhibitoren

Lusutrombopag ist ein Substrat von P-gp und BCRP, aber kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 und OCT1. In der klinischen Wechselwirkungsstudie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, einem dualen P-gp- und BCRP -Inhibitor, die  $C_{max}$ - und  $AUC_{inf}$ -Werte von Lusutrombopag um etwa 20 % verglichen mit der Anwendung von Lusutrombopag allein. Daher kann eine mögliche Wechselwirkung mit entweder P-gp - oder BCRP-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden, aber in der empfohlenen klinischen Dosis von 3 mg bei Erwachsenen ist keine Dosisanpassung notwendig.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Lusutrombopag Shionogi ist in Verbindung mit einer Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Unterabschnitt Schwangerschaft und Abschnitt 5.3).

## Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lusutrombopag bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Lusutrombopag während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

## Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lusutrombopag oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lusutrombopag bei laktierenden Ratten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden. Da Lusutrombopag Shionogi bei Tieren in die Muttermilch ausgeschieden wurde, soll es stillenden Frauen nicht gegeben werden.

## Fertilität

Bei Ratten hatte Lusutrombopag in Dosen vom bis zum 176-Fachen bzw. 252-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC bei Männern und Frauen keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

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

Lusutrombopag hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (bei 4,7 %, 8/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 3,5 %, 6/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Übelkeit (2,3 %, 4/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 4,1 %, 7/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Portalvenenthrombose (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 1,2 %, 2/170 Patienten in der Placebo-Gruppe) und Ausschlag (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 0 %, 0/170 Patienten in der Placebo-Gruppe).

#### Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über bis zu 7 Tage in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien an thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung und einem bevorstehenden invasiven Eingriff auftraten (M0626, M0631 und M0634; N=171) sind in Tabelle 1 nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt.

**Tabelle 1 Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Nebenwirkung - Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Portalvenenthrombose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag

<sup>a</sup> Häufigkeitskategorie: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ;  $< 1/1.000$ ) und sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### *Thrombotische/thromboembolische Komplikationen*

Aus randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich für bis zu 7 Tage liegen Berichte über Portalvenenthrombose vor (1,2 %, 2/171 Patienten). Die Inzidenz war vergleichbar mit der in der Placebo-Gruppe (1,2 %, 2/170 Patienten); ein Fall von Thrombose in der Herzkammer wurde nur aus der Lusutrombopag-Gruppe gemeldet (0,6 %; 1/171). In der Phase IIb-Studie hatte ein Patient eine Portalvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) in den Gruppen mit 2 mg und 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde. Ein Patient hatte eine Mesenterialvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis in der Gruppe mit 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde; in der Placebo-Gruppe hatten zwei Patienten eine Mesenterialvenenthrombose, die als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis gemeldet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosis kann zu einem exzessiven Anstieg der Thrombozytenzahl führen und infolgedessen einen medizinischen Zustand hervorrufen, bei dem mit dem Auftreten einer Thrombose oder Thromboembolie zu rechnen ist. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosis Lusutrombopag. Die Thrombozytenzahl sollte häufig kontrolliert und der Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Da Lusutrombopag eine hohe Proteinbindungsrate im Serum hat, wird eine Hämodialyse nicht als wirksam betrachtet.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika; andere systemische Hämostatika; ATC-Code: B02BX07

### Wirkmechanismus

Lusutrombopag ist ein oral wirksamer TPO-Rezeptoragonist. Lusutrombopag wirkt auf die hämatopoetischen Stammzellen und auf die Transmembrandomäne der in den Megakaryozyten exprimierten humanen TPO-Rezeptoren und regt so die Proliferation und Differenzierung der Megakaryozyten über einen vergleichbaren Signaltransduktionsweg für die Up-Regulation der Produktion an, den auch endogenes TPO verwendet, und führt somit zur Thrombozytopenese.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studien wurden in Japan (M0631 (L-PLUS 1)) und in mehreren anderen Ländern (M0634 (L-PLUS 2)) durchgeführt, um Lusutrombopag bei thrombozytopenischen Patienten (Thrombozytenzahl < 50.000/ $\mu$ l) mit chronischer Lebererkrankung (Child-Pugh-Klasse A und B), denen ein elektiver invasiver Eingriff (mit Ausnahme einer Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, Operation am offenen Herzen, Organresektion oder partiellen Organresektion) bevorstand, mit Placebo zu vergleichen. Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 1:1 auf entweder 3 mg Lusutrombopag oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung wurde nach der Thrombozytenzahl beim Screening/bei Baseline und nach dem primären invasiven

Eingriff stratifiziert. Die Studienmedikation wurde für bis zu 7 Tage oral angewendet. An den Tagen 5 bis 7 wurde die Thrombozytenzahl jeweils vor der Anwendung der Studienmedikation bestimmt. Die Anwendung der Studienmedikation wurde abgebrochen, wenn die Thrombozytenzahl  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  betrug und ein Anstieg von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  gegenüber dem Ausgangswert vorlag.

Zwischen Tag 9 und Tag 14 wurde der vorgesehene invasive Eingriff vorgenommen.

In Studie M0631 erhielten 96 Teilnehmer Lusutrombopag oder Placebo einmal täglich: 48 Teilnehmer in der Lusutrombopag-Gruppe und 48 Teilnehmer in der Placebo-Gruppe. Acht mit Lusutrombopag behandelte Studienteilnehmer und 2 mit Placebo behandelte Teilnehmer erhielten ihre jeweilige Studienmedikation weniger als 7 Tage, da sie das Kriterium für ein Ansprechen auf die Behandlung (Responder) vor Tag 7 erfüllten. Von den 48 Studienteilnehmern in der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 40 Lusutrombopag für 7 Tage, 4 Teilnehmer für 6 Tage, 1 Teilnehmer für 5 Tage und 3 Teilnehmer für 4 Tage. Von den 48 Teilnehmern in der Placebo-Gruppe wurden 46 7 Tage und 2 Teilnehmer 4 Tage lang behandelt.

In Studie M0634 wurden 215 Teilnehmer auf die Studie randomisiert: 108 Teilnehmer auf die Lusutrombopag-Gruppe mit 3 mg und 107 Teilnehmer auf die Placebo-Gruppe. Ein Teilnehmer in der Lusutrombopag-Gruppe schied vor Anwendung der Studienmedikation aus der Studie aus. In der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 73/107 Teilnehmer (68,2 %) die Studienmedikation für 7 Tage. Von den übrigen Teilnehmern in der Lusutrombopag-Gruppe erhielten 15 die Studienmedikation für 4 Tage, 8 für 5 Tage und 11 für 6 Tage. In der Placebo-Gruppe erhielten 94/107 Teilnehmer (87,9 %) die Studienmedikation für 7 Tage. Von den übrigen Teilnehmern in der Placebo-Gruppe erhielten 5 die Studienmedikation für 4 Tage, 4 für 5 Tage und 4 für 6 Tage.

Der primäre Endpunkt von Studie M0631 war der Anteil von Teilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion benötigten (d. h. die eine Thrombozytenzahl von  $>50.000/\mu\text{l}$  erreichten). Der primäre Endpunkt von Studie M0634 war der Anteil von Teilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion benötigten (d. h. die eine Thrombozytenzahl von  $>50.000/\mu\text{l}$  erreichten) und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie wegen Blutungen benötigten.

Die Daten von Studie M0631 wurden nochmals für den primären Endpunkt von Studie M0634 ausgewertet, um einen Gesamtvergleich der Ergebnisse der Studien M0631 und M0634 zu ermöglichen, wie er in Tabelle 2 bis 5 gezeigt ist. Der Anteil von Studienteilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie wegen Blutungen benötigten, war in den Einzelstudien und in den gepoolten Auswertungen in der Lusutrombopag-Gruppe statistisch signifikant größer als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 2).

**Tabelle 2 Anteil von Studienteilnehmern, die keine Thrombozytentransfusion und keine Rescue-Therapie benötigten**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	75,5 % (37)	12,5 % (6)	64,8 % (70)	29,0 % (31)	68,2 % (107)	23,9 % (37)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

LUSU = Lusutrombopag

[a] Anteil von Studienteilnehmern, die vor dem primären invasiven Eingriff keine Thrombozytentransfusion und in dem Zeitraum von der Randomisierung bis 7 Tage nach dem primären invasiven Eingriff keine Rescue-Therapie (einschließlich Thrombozytentransfusion) benötigten. Außer den Studienteilnehmern, die eine

Thrombozytentransfusion erhielten, wurden auch solche Patienten als Empfänger einer Thrombozytentransfusion betrachtet, bei denen, unabhängig vom Grund, kein invasiver Eingriff vorgenommen wurde.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

Die wichtigsten sekundären Endpunkte in Studie M0631 und M0634 waren

*Anteil von Patienten, die während der Studie (Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten*

Der Anteil von Patienten, die während der Studie keine Thrombozytentransfusion benötigten, war in den Lusutrombopag-Gruppen in den Einzelstudien und in der Lusutrombopag-Gruppe der gepoolten Studien (Studie M0631 und M0634) signifikant höher als in der Placebo-Gruppe (Tabelle 3).

**Tabelle 3 Anteil von Studienteilnehmern, die während der Studie (Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	77,6 % (38)	12,5 % (6)	63,0 % (68)	29,0 % (31)	67,5 % (106)	23,9 % (37)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Anteil von Patienten, die während der Studie (d. h. von Tag 1 bis Tag 35) keine Thrombozytentransfusion benötigten. Außer den Studienteilnehmern, die eine Thrombozytentransfusion erhielten, wurden auch solche Patienten als Empfänger einer Thrombozytentransfusion betrachtet, bei denen, unabhängig vom Grund, kein invasiver Eingriff vorgenommen wurde.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

*Anteil von Respondern*

Der Anteil von Studienteilnehmern, die während der Studie das Responder-Kriterium erfüllten (das definiert war als ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  bei einem Anstieg von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  gegenüber dem Ausgangswert) war in den Lusutrombopag-Gruppen in den Einzelstudien und in der gepoolten Lusutrombopag-Gruppe (Studie M0631 und M0634) signifikant höher als unter Placebo (Tabelle 4).



**Tabelle 4 Anteil von Respondern**

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Anteil von Studienteilnehmern [a] (Anzahl von Studienteilnehmern)	75,5 % (37)	6,3% (3)	64,8 % (70)	13,1% (14)	68,2 % (107)	11,0% (17)
Vergleich mit Placebo [b]: Unterschied im Anteil (95 % KI)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
P-Wert	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

[a] Ein Responder war definiert als ein Studienteilnehmer, der eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  mit einem Anstieg von  $\geq 20.000/\mu\text{l}$  gegenüber dem Ausgangswert erreichte. Ein Studienteilnehmer wurde als Non-Responder eingestuft, wenn er das Responder-Kriterium erst nach einer Thrombozytentransfusion erfüllte.

[b] Cochran-Mantel-Haenszel-Test mit der Ausgangs-Thrombozytenzahl als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt. Der p-Wert und das Konfidenzintervall wurden nach der Methode von Wald berechnet.

#### *Dauer des Thrombozytenanstiegs auf $\geq 50.000/\mu\text{l}$*

Die Dauer des Thrombozytenanstiegs auf  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  in der Lusutrombopag-Gruppe der Studien M0631 und M0634 und in der gepoolten Lusutrombopag-Gruppe (Studie M0631 und M0634) war signifikant länger als unter Placebo (Tabelle 5).

**Tabelle 5 Dauer des Thrombozytenanstiegs auf  $\geq 50.000/\mu\text{l}$** 

	Studie M0631		Studie M0634		Insgesamt	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Insgesamt						
- n	48	48	107	107	155	155
- Median (Tage)	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-Wert [a]	0,0197		0,0002		< 0,0001	

LUSU = Lusutrombopag; Q1 = 25. Perzentile; Q3 = 75. Perzentile

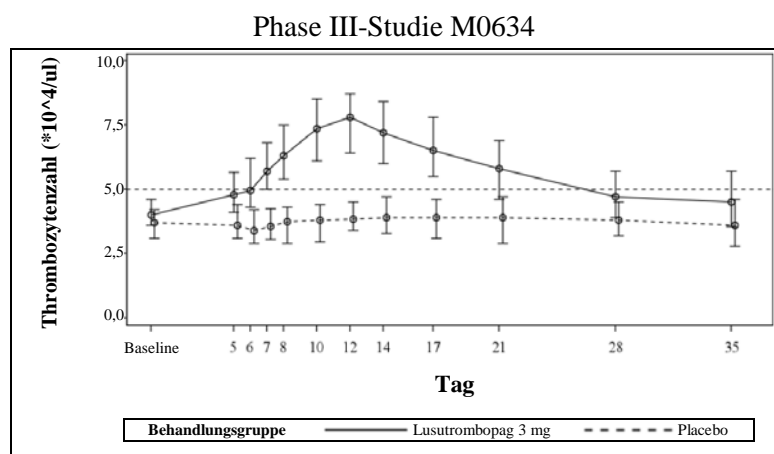
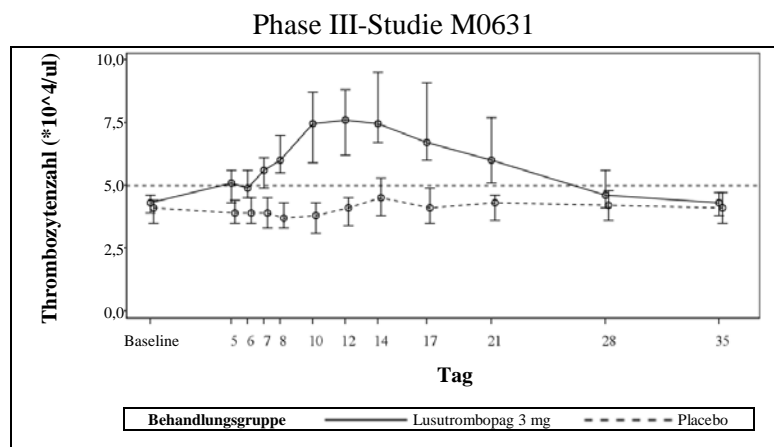
[a] Der p-Wert wurde nach dem van-Elteren-Test berechnet, mit dem Thrombozytentransfusionsstatus als Stratum. Bei der Analyse der gepoolten Daten wurde die Studie als Stratum hinzugefügt.

#### *Zeitliche Entwicklung der Thrombozytenzahl*

Die mittlere (Bereich) maximale Thrombozytenzahl bei Studienteilnehmern ohne Thrombozytentransfusion in der Lusutrombopag-Gruppe lag in Studie M0631 bei 90.200 (59.000 bis 145.000)/ $\mu\text{l}$  und in Studie M0634 bei 86.900 (25.000 bis 219.000)/ $\mu\text{l}$ ; die mediane (Bereich) Dauer bis zum Erreichen der maximalen Thrombozytenzahl betrug 14,0 (6 bis 28) Tage bzw. 12,0 (5 bis 35) Tage. Danach wird mit einer Abnahme der Thrombozytenzahl gerechnet.

Der zeitliche Verlauf der Thrombozytenzahl bei mit Lusutrombopag behandelten Studienteilnehmern ohne Thrombozytentransfusion und bei mit Placebo behandelten Studienteilnehmern mit Thrombozytentransfusion in den Studien M0631 und M0634 ist Abbildung 1 zu entnehmen.

**Abbildung 1** Zeitliche Verlaufsprofile der Thrombozytenzahl in den Phase-III-Studien bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (mit Lusutrombopag behandelte Studienteilnehmer ohne Thrombozytentransfusion und mit Placebo behandelte Studienteilnehmer mit Thrombozytentransfusion)



#### *Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz*

In Studie M0634 wurden versehentlich 3 Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) aufgenommen (alle in die Lusutrombopag-Gruppe). Alle 3 erhielten eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag. Die begrenzten Daten ließen kein abnormales Anstiegsmuster der Thrombozytenzahl bei dieser Subpopulation erkennen.

#### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach der Resorption von Lusutrombopag wird 6 bis 8 Stunden nach oraler Gabe eine Spitzenkonzentration erreicht. Die Akkumulationsraten von  $C_{max}$  und der AUC bei Anwendung einmal täglicher multipler Dosen liegen bei etwa 2 und der Steady State der Plasmakonzentration von Lusutrombopag scheint nach Tag 5 erreicht zu sein. Die Pharmakokinetik von Lusutrombopag war bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Lebererkrankung vergleichbar. Die

pharmakokinetischen Parameter von Patienten mit chronischer Lebererkrankung sind in Tabelle 6 gezeigt.

**Tabelle 6 Pharmakokinetische Parameter von Lusutrombopag nach Dosen von 3 mg einmal täglich bei thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (Studie M0634)**

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

n = 9

Geometrisches Mittel (%CV) außer für die  $T_{\max}$ , die als Median (Bereich) angegeben ist.

#### Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Weder Nahrungsmittel (auch eine sehr fett- und kalorienreiche Ernährung) noch die gleichzeitige Anwendung von Kalzium haben einen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag.

#### Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beim Menschen beträgt  $\geq 99,9\%$ . Das mittlere (Variationskoeffizient [CV] in %) scheinbare Verteilungsvolumen während der terminalen Phase von Lusutrombopag bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern (n = 16) beträgt 39,5 l (23,5 %).

Bei Ratten deuteten die Ergebnisse darauf hin, dass Lusutrombopag und seine Metaboliten über die Plazenta zum Fetus gelangen.

#### Biotransformation

Lusutrombopag ist ein Substrat von P-gp und BCRP, aber kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 oder OCT1. In der Massenbilanzstudie am Menschen mit [ $^{14}\text{C}$ ]-Lusutrombopag war unverändertes Lusutrombopag (97 % der Radioaktivität im Plasma) der zirkulierende Hauptbestandteil und die Metaboliten, wie Deshexyl,  $\beta$ -oxidierte Carbonsäure, Taurinkonjugat von  $\beta$ -oxidierte Carbonsäure und Acylglucuronid, wurden mit einem Anteil von weniger als 2,6 % der Radioaktivität im Plasma nachgewiesen. Im Stuhl waren die Komponenten der Radioaktivität unverändertes Lusutrombopag (16 % der gegebenen Radioaktivität) und  $\beta$ -oxidationsbedingte Metaboliten (35 % der gegebenen Radioaktivität), was darauf hinweist, dass Lusutrombopag zuerst durch  $\omega$ -Oxidation verstoffwechselt wird und anschließend durch  $\beta$ -Oxidation der O-Hexyl-Seitenkette. *In vitro*-Studien haben gezeigt, dass CYP4-Enzyme, wie z. B. CYP4A11 und teilweise auch CYP3A4, an der  $\omega$ -Oxidation zur Bildung von 6-hydroxyliertem Lusutrombopag beteiligt waren. Es liegen keine Berichte über Arzneimittelwechselwirkungen durch Inhibition oder Induktion von CYP4A-Enzymen aus der klinischen Anwendung vor. Daher ist es unwahrscheinlich, dass Induktoren und Inhibitoren von CYP4A-Enzymen wie CYP4A11 einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag haben. Lusutrombopag hat ein geringes Potenzial zur Hemmung von CYP-Enzymen (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4/5) sowie zur Induktion von CYP-Enzymen (CYP1A2, 2C9 und 3A4) und UGT-Enzymen (UGT1A2, 1A6 und 2B7). Ferner hat Lusutrombopag ein geringes Potenzial zur Hemmung von P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1, MATE2-K und BSEP. Es wird nicht davon ausgegangen, dass Lusutrombopag einen Einfluss auf die Pharmakokinetik von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln hat, die Substrate dieser Enzyme oder Transporter sind.

#### Elimination

Lusutrombopag wird beim Menschen vorwiegend im Stuhl ausgeschieden (etwa 83 % über den Stuhl und 1 % über den Urin).

Das geometrische Mittel von  $t_{1/2}$  (Variationskoeffizient in %) lag nach multiplen oralen Dosen von 3 mg Lusutrombopag bei 38,3 Stunden (18,7 %).

## Linearität/Nicht-Linearität

Sowohl  $C_{\max}$  als auch die AUC für Lusutrombopag steigen über den Dosisbereich von multiplen oralen Dosen von 0,25 bis 4 mg einmal täglich bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung dosisproportional an.

## Pharmakokinetik bei Subpopulationen

### *Alter, Geschlecht und Ethnie*

In einer populationspharmakokinetischen Analyse, für die Lusutrombopag-Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien mit Lusutrombopag verwendet wurden, wurden keine klinisch bedeutsamen Wirkungen von Alter, Geschlecht oder Ethnie auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag festgestellt.

### *Kinder und Jugendliche*

Es liegen keine pharmakokinetischen Daten bei Kindern vor.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Lusutrombopag wird nur in geringem Maße über den Urin ausgeschieden (zu etwa 1 %). In einer populationspharmakokinetischen Analyse, für die Lusutrombopag-Plasmakonzentrationen aus klinischen Studien mit Lusutrombopag verwendet wurden, wurde kein klinisch bedeutsamer Effekt der Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag festgestellt.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Man rechnet nur mit einem geringen Einfluss einer leichten und mittelschweren Leberinsuffizienz (leicht, Child-Pugh-Klasse A; mittelschwer, Child-Pugh-Klasse B) auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag. Die Unterschiede in der Pharmakokinetik einer Einzeldosis Lusutrombopag von 0,75 mg waren sowohl bei Patienten mit leichter als auch bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz verhältnismäßig gering im Vergleich zu einer merkmalsgleichen Kontrollgruppe von gesunden Probanden. Die AUC-Quotienten im Verhältnis zur merkmalsgleichen Kontrollgruppe von gesunden Probanden betrugen 1,05 bei Patienten mit leichter Leberinsuffizienz und 1,20 bei Patienten mit mittelschwerer Leberinsuffizienz.

Die Bereiche der festgestellten  $C_{\max}$  und  $AUC_{0-\tau}$  zeigten bei Patienten mit Leberinsuffizienz gemäß Child-Pugh-Klasse A, B und C Überlappungen. Die  $C_{\max}$  und die  $AUC_{0-\tau}$  von allen Patienten mit Child-Pugh-Klasse C überschritten die Höchstwerte von Patienten mit Child-Pugh-Klasse A und B nicht. Da nur begrenzte Informationen verfügbar sind, sollte Lusutrombopag bei Patienten mit als Child-Pugh-Klasse C eingestufte Leberinsuffizienz nur dann angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Lusutrombopag führt aufgrund der einzigartigen Spezifität für den humanen TPO-Rezeptor nicht zu einer Stimulation der Thrombozytenbildung bei den für die toxikologischen Untersuchungen verwendeten Spezies. Daher zeigten die Daten des toxikologischen Programms bei diesen Tieren keine potenziellen unerwünschten Wirkungen im Hinblick auf eine übersteigerte Pharmakologie beim Menschen.

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

Bei Ratten treten Lusutrombopag und dessen Metaboliten in die Milch über und die Konzentrationen in der Milch nahmen mit denen im Plasma ab.

## Toxizität nach Mehrfachgabe

Die wichtigsten toxischen Befunde, die mit der Anwendung von Lusutrombopag assoziiert waren, waren eine Verlängerung der Prothrombinzeit (PT) und der aktivierten partiellen Thromboplastin-Zeit (APTT) (Ratte), eine verstärkte Aktivität der Plasma-ALT und -AST (Ratte und Hund), Nebennierentoxizität (Ratte und Hund), Läsionen der Haut und des Vormagens (Ratte) sowie Nierentoxizität (Ratte).

Eine hohe Dosis (10 mg/kg/Tag) und eine längerfristige Behandlung (8 Wochen) mit Lusutrombopag sind mit einem potenziellen Risiko für eine über den humanen TPO-Rezeptor vermittelte Knochenmarksfibrose verbunden, wie aus den Ergebnissen einer Studie an TPOR-Ki / Shi-Mäusen mit einem zur Aufnahme eines humanen chimären Transmembrandomäne-TPO-Rezeptors modifizierten (Knock-in) Maus-TPO-Rezeptor hervorgeht.

## Karzinogenese

Lusutrombopag war bei Mäusen in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag (einer Dosis von mindestens dem 45-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) weder bei männlichen noch bei weiblichen Tieren karzinogen. Es war auch bei Ratten in Dosen von bis zu 20 mg/kg/Tag bei männlichen Tieren und von 2 mg/kg/Tag bei weiblichen Tieren (dem 49- bzw. 30-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) nicht karzinogen.

## Mutagenese

Lusutrombopag erwies sich in einem bakteriellen Rückmutationstest, in einem Chromosomenaberrationstest an kultivierten Lungenzellen des Chinesischen Hamsters und in einem *In-vivo*-Mikronukleustest an Knochenmarkzellen von Mäusen als nicht genotoxisch.

## Fertilität

Bei Ratten hatte Lusutrombopag in Dosen von bis zu 100 mg/kg/Tag (dem 176- bzw. 252-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren und die frühembryonale Entwicklung.

## Embryo-fetale Entwicklung

Lusutrombopag zeigte bei Ratten und Kaninchen in Dosen von bis zu 80 mg/kg/Tag bzw. 1000 mg/kg/Tag keine Teratogenität. Bei Kaninchen wurden bei Dosen von bis zu 1000 mg/kg/Tag (dem 161-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) keine Wirkungen auf die Lebensfähigkeit der Feten oder auf die embryo-fetale Entwicklung festgestellt. Bei Ratten traten folgende unerwünschte Wirkungen von Lusutrombopag auf das intrauterine Wachstum der Feten und die Skelettmorphologie auf: eine Suppression des intrauterinen Wachstums der Feten (niedriges Körpergewicht der Feten und eine Abnahme der verknöcherten Sternebrae) unter 80 mg/kg/Tag sowie eine hohe Inzidenz von überzähligen kurzen Halsrippen unter 40 mg/kg/Tag oder mehr und eine hohe Inzidenz von überzähligen kurzen thorakolumbalen Rippen unter 4 mg/kg/Tag oder mehr. Eine Unterdrückung des intrauterinen Wachstums der Feten sowie Halsrippen traten bei maternaltoxischen Dosen (40 mg/kg/Tag oder mehr) auf. Derweil wurden überzählige kurze thorakolumbale Rippen bei Dosen beobachtet, die für die Muttertiere nicht toxisch waren. Die Veränderungen wurden in der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung ab einer Dosierung von 12,5 mg/kg/Tag am postnatalen Tag 4 auch bei F1-Nachkommen festgestellt; die erwachsenen F1-Tiere zeigten jedoch keine überzähligen vollständigen und kurzen thorakolumbalen Rippen. Auf der Grundlage der Ergebnisse wurde die NOAEL (No Observed Adverse Effect Level; höchste Dosis, bei der keine toxischen Befunde beobachtet werden) in der embryo-fetalen Entwicklungsstudie bei Ratten auf etwa 4 mg/kg/Tag geschätzt (das 23-Fache der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC).

## Prä- und postnatale Entwicklung

In der Studie zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten mit Dosen von bis zu 40 mg/kg/Tag wurden nach 40 mg/kg/Tag unerwünschte Wirkungen von Lusutrombopag auf die postnatale Entwicklung beobachtet und zwar: eine Verlängerung der Trächtigkeitsdauer bei den weiblichen Tieren, geringe Überlebensfähigkeit vor der Entwöhnung, verzögertes postnatales Wachstum wie verzögerte negative Geotaxis oder verzögerte Öffnung der Augenlider, geringes Körpergewicht der Nachkommen, niedriger Fertilitätsindex bei den weiblichen Tieren, eine Tendenz zu einer niedrigen Zahl von Gelbkörpern oder Implantationen und eine Tendenz zu einer erhöhten Rate von Präimplantationsverlusten sowie ein abnormales klinisches Zeichen wie hervorstehende kranzförmige Ringe am Schwanz nach dem Entwöhnen. Bei Dosierungen von bis zu 12,5 mg/kg/Tag (dem 89-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC) wurden keine Wirkungen auf die Trächtigkeit, Geburt und Laktation von F0-Muttertieren und auf die postnatale Entwicklung der F1-Nachkommen festgestellt.

## Phototoxizität

In der Haut-Phototoxizitätsstudie an Nacktmäusen zeigte Lusutrombopag in Dosen von bis zu 500 mg/kg (96,3 µg/ml) (dem 613-Fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der C<sub>max</sub> [0,157 µg/ml]) kein phototoxisches Potenzial.

## Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Lusutrombopag möglicherweise sehr beständig, sehr bioakkumulierbar und toxisch für die Umwelt sein kann.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Tablettenkern**

Mannitol  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumoxid  
Natriumlaurylsulfat  
Hyprolose  
Carmellose-Calcium  
Magnesiumstearat

#### **Filmüberzug**

Hypromellose  
Titandioxid  
Triethylcitrat  
Talkum  
Eisen(III)-oxid (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

OPA/Aluminiumfolie/PVC-Folie-Blisterpackung mit Aluminium-Durchdrückfolie als Abdeckung, verpackt in einer Kartonfaltschachtel. Jede Faltschachtel enthält 7 Filmtabletten.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Shionogi B.V  
Kingsfordweg 151,  
1043GR Amsterdam  
Niederlande

### **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1348

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

### **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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



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

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

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lusutrombopag Shionogi 3 mg Filmtabletten  
Lusutrombopag

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 3 mg Lusutrombopag.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

7 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis:

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1348

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lusutrombopag Shionogi

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTER**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lusutrombopag Shionogi 3 mg Filmtabletten  
Lusutrombopag

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Shionogi

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Lusutrombopag Shionogi 3 mg-Filmtabletten Lusutrombopag

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

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Lusutrombopag Shionogi und wofür wird es angewendet?

Lusutrombopag Shionogi enthält den Wirkstoff *Lusutrombopag*, der zu einer Gruppe von Arzneimitteln gehört, die als *Thrombopoetinrezeptor-Agonisten* bezeichnet werden. Dieses Arzneimittel trägt dazu bei, die Anzahl der *Blutplättchen* (Thrombozyten) in Ihrem Blut zu erhöhen. Blutplättchen sind Blutbestandteile, die dazu beitragen, dass das Blut gerinnt und die somit Blutungen verhindern.

Lusutrombopag Shionogi wird angewendet, um das **Risiko von Blutungen während eines chirurgischen Eingriffs oder anderer Behandlungsmaßnahmen** (wie z. B. das Ziehen von Zähnen oder bei einer Endoskopie) **zu senken**. Es wird bei Erwachsenen angewendet, die aufgrund einer chronischen Lebererkrankung eine zu niedrige Anzahl von Blutplättchen haben.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lusutrombopag Shionogi beachten?

**Lusutrombopag Shionogi darf nicht eingenommen werden,**

- **wenn Sie allergisch** gegen Lusutrombopag oder einen der in Abschnitt 6. unter *Was Lusutrombopag Shionogi enthält* genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- **Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach**, ob dies auf Sie zutrifft, bevor Sie Lusutrombopag Shionogi einnehmen.



## Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt:

- **wenn bei Ihnen ein Risiko für die Bildung von Blutgerinnseln** in den Venen oder Arterien **besteht** oder wenn Sie früher einmal ein Blutgerinnsel hatten.
- **wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden.**
- **wenn Ihre Milz entfernt wurde.**
- **wenn Sie eine Interferon-Therapie erhalten.**

► **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt**, bevor Sie Lusutrombopag Shionogi einnehmen, wenn einer dieser Fälle auf Sie zutrifft.

**Anzeichen eines Blutgerinnsels:** Achten Sie auf die nachfolgend genannten Anzeichen:

- **Schwellung, Schmerzen, Wärme, Rötung** oder Druckempfindlichkeit **des Beins.**
- **Plötzlich auftretende Kurzatmigkeit**, besonders mit stechenden Schmerzen in der Brust oder schneller Atmung.
- **Schmerzen im Bauchraum**, aufgetriebener Bauch, Blut im Stuhl.  
► **Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich feststellen.

## Kinder und Jugendliche

Geben Sie dieses Arzneimittel nicht Kindern oder Jugendlichen unter 18 Jahren, weil es nicht bei Kindern und Jugendlichen untersucht wurde.

## Einnahme von Lusutrombopag Shionogi zusammen mit anderen Arzneimitteln

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

## Schwangerschaft und Stillzeit

**Nehmen Sie Lusutrombopag Shionogi nicht ein**, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, der Arzt hat es Ihnen ausdrücklich empfohlen. Die Wirkung von Lusutrombopag Shionogi während der Schwangerschaft ist nicht bekannt.

- **Informieren Sie Ihren Arzt**, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.
- **Wenden Sie** während der Einnahme von Lusutrombopag Shionogi **zuverlässige Verhütungsmethoden an.**
- **Wenn Sie** während der Behandlung mit Lusutrombopag Shionogi **schwanger werden**, informieren Sie **sofort** Ihren Arzt.

**Sie dürfen während der Behandlung** mit Lusutrombopag Shionogi **nicht stillen**, da nicht bekannt ist, ob das Arzneimittel in die Muttermilch übertritt.

→ **Wenn Sie bereits stillen**, sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt.

## Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lusutrombopag Shionogi hat keine bekannten Auswirkungen auf Ihre Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken oder Maschinen zu bedienen.

## Lusutrombopag Shionogi enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## 3. Wie ist Lusutrombopag Shionogi einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

**Empfohlene Dosis:** Nehmen Sie eine Tablette einmal täglich jeden Tag zur gleichen Zeit ein und zwar nur für sieben Tage. Nehmen Sie die Tablette mit Flüssigkeit ein oder schlucken Sie sie im Ganzen.

Die Tablette darf nicht zerkaut, geteilt oder zerdrückt werden. Sie kann zusammen mit einer Mahlzeit oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Ihre Behandlung beginnt mindestens 8 Tage vor Ihrer Operation oder vor Ihrem Eingriff. Ändern Sie nicht eigenmächtig die Dosis oder das Einnahmeschema von Lusutrombopag Shionogi, es sei denn Ihr Arzt oder Apotheker sagt es Ihnen ausdrücklich.

**Wenn Sie an einer schweren Lebererkrankung leiden**, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Lusutrombopag Shionogi einnehmen.

**Wenn Sie eine größere Menge von Lusutrombopag Shionogi eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie eine größere Menge von Lusutrombopag Shionogi eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf. Zeigen Sie dem Arzt nach Möglichkeit die Arzneimittelpackung oder diese Packungsbeilage. Sie müssen möglicherweise auf die Nebenwirkungen, die mit einem Überschuss an Blutplättchen verbunden sind, wie z. B. Blutgerinnsel, überwacht werden (siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

**Wenn Sie die Einnahme von Lusutrombopag Shionogi vergessen haben**

Wenn Sie die Einnahme einer Tablette Lusutrombopag Shionogi versäumt haben, holen Sie die Einnahme am gleichen Tag nach, sobald Sie das Versäumnis bemerken. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

**Wenn Sie die Einnahme von Lusutrombopag Shionogi abbrechen**

Setzen Sie Lusutrombopag Shionogi nicht ab, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen, und nehmen Sie Lusutrombopag Shionogi nicht für länger als 7 Tage ein.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

**Erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel**

Bei manchen Menschen kann ein erhöhtes Risiko für Blutgerinnsel bestehen, z. B. wenn eine Lebererkrankung vorliegt, und Arzneimittel wie Lusutrombopag Shionogi können dieses Problem verstärken.

**Anzeichen für ein Blutgerinnsel:** Achten Sie auf die nachfolgend genannten Anzeichen:

- **Schwellung, Schmerzen, Wärme, Rötung** oder Druckempfindlichkeit **des Beins.**
- **Plötzlich auftretende Kurzatmigkeit**, besonders mit stechenden Schmerzen in der Brust oder schneller Atmung.
- **Schmerzen im Bauchraum**, aufgetriebener Bauch, Blut im Stuhl.

➤ **Wenden Sie sich sofort an einen Arzt**, wenn Sie eines dieser Anzeichen bei sich feststellen.

**Häufige Nebenwirkungen**

*(kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)*

- Kopfschmerz
- Übelkeit
- Blutgerinnsel in der Leber (Portalvenenthrombose)
- Ausschlag

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen.

Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Lusutrombopag Shionogi aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Lusutrombopag Shionogi enthält**

- Der Wirkstoff ist Lusutrombopag. Jede Filmtablette enthält 3 mg Lusutrombopag.
- Die sonstigen Bestandteile sind:
  - **Tablettenkern:** Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumoxid, Natriumlaurylsulfat, Hyprolose, Carmellose-Calcium und Magnesiumstearat
  - **Filmüberzug:** Hypromellose, Titandioxid, Triethylcitrat, Talkum und Eisen(III)-oxid (E172)

### **Wie Lusutrombopag Shionogi aussieht und Inhalt der Packung**

Lusutrombopag Shionogi 3 mg-Filmtabletten sind hellrote, runde Filmtabletten mit 7 mm Durchmesser und der Prägung des Shionogi-Markenzeichens über dem Identifizierungscode „551“ auf der einen Seite und der Prägung der Stärke „3“ auf der anderen Seite.

Lusutrombopag Shionogi ist in Aluminium-Blisterpackungen in einer Faltschachtel mit jeweils 7 Filmtabletten erhältlich.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

**Hersteller**

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**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) 207038327  
contact@shionogi.eu

**DE**

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

**ES**

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

**IT**

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

**UK**

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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

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